

Aus dem Medizinischen Zentrum für operative Medizin
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Der Philipps-Universität Marburg
Leiter: Professor Dr. R. Hofmann

Natürlicher Verlauf des Marburger Patientenguts an operierten Plattenepithelkarzinomen des Harntrakts

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

Fachbereich Humanmedizin
Der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von
Steffen Rausch

Marburg 2008

**Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
Der Philipps-Universität Marburg am: 20.11.2008**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

**Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. R. von Knobloch
1. Koreferent: Prof. Dr. T. Kälble**

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
1.1	EPIDEMIOLOGIE DER HARNBLASENKARZINOME	2
1.1.1	UROTHELKarZINOME	2
1.1.2	PLATTENEPIthELKarZINOME	3
1.1.2.1	NICHT-SCHISTOSOMA-ASSOZIIERTES PLATTENEPIthELKarZINOM	3
1.1.2.2	SCHISTOSOMA-ASSOZIIERTES PLATTENEPIthELKarZINOM	4
1.1.3	ÜBRIGE TUMORENTITÄTEN DER HARNBLASE	5
1.2	ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER HARNBLASENKARZINOME	6
1.2.1	UROTHELKarZINOM	6
1.2.2	PLATTENEPIthELKarZINOM	8
1.2.3	SCHISTOSOMA-ASSOZIIERTES PLATTENEPIthELKarZINOM	10
1.2.4	GENETISCHE UND MOLEKULARBIOLOGISCHE ASPEKTE DES SCC	12
1.3	HISTOPATHOLOGIE UND KLASSIFIKATION DER HARNBLASENKARZINOME	
	UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES PLATTENEPIthELKarZINOMS	14
1.4	PROGNOSE DER HARNBLASENKARZINOME	17
1.4.1	UROTHELKarZINOM	17
1.4.2	PLATTENEPIthELKarZINOM	19
1.4.2.1	NICHT-SCHISTOSOMA-ASSOZIIERTES PLATTENEPIthELKarZINOM	19
1.4.2.2	SCHISTOSOMA-ASSOZIIERTES PLATTENEPIthELKarZINOM	21
1.5	THERAPIE DER HARNBLASENKARZINOME	21
1.5.1	UROTHELKarZINOM	21
1.5.1.1	OBERFLÄCHLICHE HARNBLASENKARZINOME	21
1.5.1.2	MUSKELINVASIVE HARNBLASENKARZINOME	24
1.5.2	NICHT-SCHISTOSOMA-ASSOZIIERTES PLATTENEPIthELKarZINOM	28
1.6	KLINIK DER HARNBLASENKARZINOME	28
1.6.1	SYMPTOMATOLOGIE	28
1.6.2	DIAGNOSTIK	29
1.7	TUMOREN DES OBEREN HARNTRAKTS	31
2	MATERIAL UND METHODEN	35
3	ERGEBNISSE	37
3.1	EPIDEMIOLOGIE UND HISTOPATHOLOGIE	37
3.2	THERAPIE	41
3.2.1	HARNBLASENKARZINOME	41
3.2.2	NIERENBECKENKarZINOME	42

3.3	ÜBERLEBEN	43
3.3.1	HARNBLASENKARZINOME	43
3.3.2	NIERENBECKENKARZINOME	50
3.4	TUMORREZIDIVE	53
3.5	ADJUVANTE THERAPIE	54
3.6.	KOMORBIDITÄT	55
4	DISKUSSION	57
5	ZUSAMMENFASSUNG	69
6	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	71
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
8	TABELLENVERZEICHNIS	73
9	LITERATURVERZEICHNIS	76

1. EINLEITUNG

Beim Harnblasenkarzinom handelt es sich um eine heterogene Erkrankung, deren variabler Verlauf durch die histopathologischen Eigenschaften der Tumoren determiniert ist. In der westlichen Welt stellt das Harnblasenkarzinom die vierthäufigste Krebserkrankung bei Männern und die achthäufigste maligne Erkrankung bei Frauen dar [Kirkali et al. 2005]. Laut Robert-Koch-Institut beträgt die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungen am Harnblasenkarzinom in Deutschland 12500 bei Männern und 5100 bei Frauen.

Damit machen Krebserkrankungen der Harnblase bei Männern rund 8% der bösartigen Neubildungen, bei Frauen etwa 2-3% der malignen Neoplasien aus. Weniger als 20% der Neuerkrankungen bei Männern und 10-15% bei Frauen treten vor dem 60. Lebensjahr auf [Robert-Koch-Institut 1999].

Plattenepithelkarzinome (Squamous Cell Carcinoma, SCC) stellen eine in Europa und den USA seltene Tumorentität der ableitenden Harnwege dar.

Aufgrund ihrer geringen Inzidenz existieren keine validen Daten zu natürlichem Verlauf, Diagnose und Behandlung der Erkrankung in Europa.

Besonders im Bereich der Therapieformen existieren nur wenige Einzelfallberichte und vereinzelte retrospektive Studien.

Die bekannt schlechte Prognose des Plattenepithelkarzinoms der Harnblase betont die Wichtigkeit der Datenerhebung in diesem Bereich der Uroonkologie.

Es erscheint sinnvoll, die teilweise über 30 Jahre zurückliegenden Studienergebnisse zu überprüfen, zusammen zu fassen und im Kontext neuerer, therapeutischer Verfahren zu bewerten.

Es wird versucht, anhand der retrospektiven Analyse des Marburger Krankenguts an Erkrankten mit Plattenepithelkarzinomen der ableitenden Harnwege, hilfreiche Informationen über das biologische Verhalten dieser Tumoren und die Behandlung dieser Erkrankung zu erhalten.

1.1 EPIDEMIOLOGIE DER HARNBLASENKARZINOME

Der Altersgipfel der Inzidenz des Harnblasenkarzinoms liegt sowohl bei männlichen, als auch bei weiblichen Individuen jenseits des 60. Lebensjahres [Rübben 2001]. Inzidenz und Mortalität der Harnblasenkarzinome haben in den vergangenen drei Jahrzehnten zugenommen. Hierbei ist zu beachten, dass sich die altersstandardisierten Inzidenzraten im Zeitraum von 1970 bis 1995 bei Männern und Frauen etwa verdoppelten, während sich die altersstandardisierten Mortalitätsraten nur geringfügig steigerten [Robert-Koch-Institut 1999].

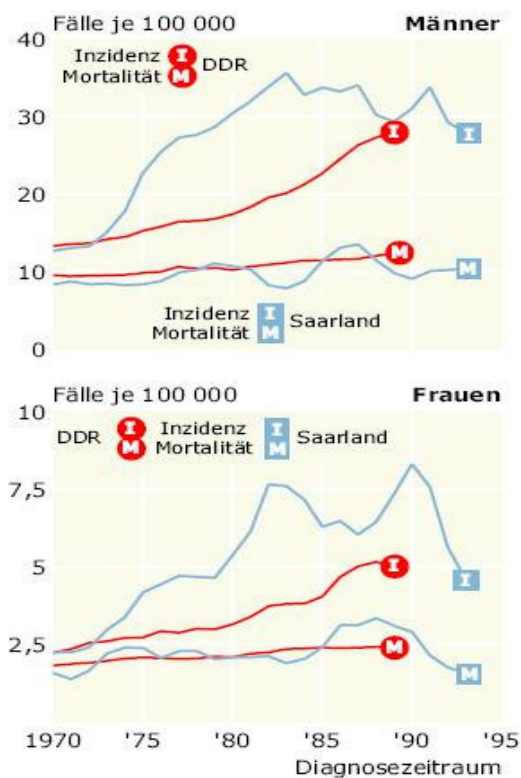


Abbildung 1, nach [Robert-Koch-Institut 1999]: Altersstandardisierte Inzidenz (I) - und Mortalitätsraten nach saarländischem- und DDR-Krebsregister. Der steile Anstieg in der Inzidenzrate des Saarlandes Anfang der 80er Jahre steht im Zusammenhang mit Veränderungen in der Klassifikation von Papillomen der Harnblase, welche zunächst als gutartige, später als bösartige Neubildungen angesehen wurden. Der langsamere Verlauf der Steigung der Inzidenzrate der DDR ist vermutlich mit der allmählicheren Übernahme der Pathogenitätskriterien in der Vielzahl der pathologischen Institute der DDR zu erklären.

1.1.1 UROTHELKRZINOME

Urothelkarzinome (transitional cell carcinoma, TCC) rangieren bei den epithelialen Blasentumoren an erster Stelle. In der westlichen Welt machen sie mit 92-95% den größten Anteil an bösartigen Neubildungen der Harnblase aus [Kantor et al. 1988; Griffiths 1999; Hautmann 2001]. Etwa 25% der neu

diagnostizierten Urothelkarzinome sind muskelinvasiv, entsprechen somit der UICC-Klassifikation \geq T2.

Die verbleibenden 75% der Urothelkarzinome sind als oberflächliche, auf die Mukosa (pTa), bzw. die Lamina propria (pT1) beschränkte Tumoren oder in-situ-Karzinome (pTis) zu bezeichnen [Griffiths 1999].

Männer erkranken etwa 3 mal häufiger an Urothelkarzinomen als Frauen [Robert-Koch-Institut 1999; Rübben 2001].

1.1.2 PLATTENEPITHELKARZINOME

Aufgrund ihres unterschiedlichen Auftretens und ihrer verschiedenen ätiologischen und pathogenetischen Eigenschaften, erscheint es sinnvoll, das Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma, SCC) in zwei verschiedene Gruppen zu unterteilen. Dies sind zum einen diejenigen Tumoren, welche durch die chronische Infektion mit *Schistosoma haematobium* in Endemiegebieten induziert werden (schistosoma-associated SCC), zum anderen die selteneren Plattenepithelkarzinome ohne Assoziation zur Bilharziose (non-schistosoma-associated SCC).

1.1.2.1 NICHT–SCHISTOSOMA–ASSOZIIERTES PLATTENEPITHELKARZINOM

Beim Plattenepithelkarzinom der Harnblase handelt es sich um eine in Europa und den USA selten vorkommende Tumorentität.

Der Anteil an allen Harnblasenkarzinomen beträgt hier, je nach Autor, etwa 2-7% [Tannenbaum et al. 1983; Serretta et al. 2000; Hautmann 2001; Dahm und Gschwend 2003; Shokeir 2004; El-Sebaie et al. 2005].

Der Altersgipfel der Erkrankung liegt in der siebten Lebensdekade [Johnson et al. 1976; Rundle et al. 1982].

Prozentual liegt die Häufigkeitsrate des Auftretens eines Plattenepithelkarzinomes bezogen auf Männer zu Frauen bei etwa 1,3:1 bis 1,8:1 [Shokeir 2004; El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

Costello et al. beschreiben eine annähernd gleiche Geschlechtsverteilung beim SCC in westlichen Ländern [Costello et al. 1984].

Es existiert eine nachgewiesene Prädominanz des Plattenepithelkarzinoms in der afroamerikanischen Bevölkerung [Schroder et al. 1986]. Porter et al. berichten in ihrer Arbeit zur rassenspezifischen Variation der Erkrankungshäufigkeit an SCC in den USA von einer etwa doppelt so hohen Inzidenz bei Schwarzen [Porter et al. 2002]. Ob dieser Sachverhalt auf Umwelteinflüsse, unterschiedlichen Zugang zu Gesundheitsressourcen, genetische Prädisposition oder andere Faktoren zurückzuführen ist, bleibt bislang ungeklärt.

1.1.2.2 SCHISTOSOMA-ASSOZIIERTES PLATTENEPITHELKARZINOM

In geographischen Regionen, welche eine hohe Inzidenz und Prävalenz an Infektionen mit *Schistosoma haematobium* aufweisen, ist das Plattenepithelkarzinom der häufigste Harnblasentumor [Ghoneim et al. 1997].

In Ägypten und dem mittleren Osten stellt das SCC der Harnblase mit 30% die Tumorerkrankung mit der höchsten Prävalenz beim Mann, und nach Brustkrebs die zweithäufigste maligne Neoplasie der Frau dar [Dahm und Gschwend 2003].

Der Altersgipfel des Auftretens des Schistosoma-assoziierten Plattenepithelkarzinoms (schistosoma-associated-SCC) liegt im Vergleich zum Urothelkarzinom um ca. 10-20 Jahre niedriger [Khafagy et al. 1972].

Laut El-Sebai et al. steht die Häufigkeit der Erkrankung am Schistosoma-assoziierten SCC bei ägyptischen Männern und Frauen im Verhältnis 4-5:1 [el-Sebai et al. 1974].

El-Bolkainy beschreibt eine Latenzzeit von etwa 30 Jahren zwischen der initialen Infestation mit dem Parasiten und dem Auftreten des Harnblasenkrebses [El-Bolkainy 1998].

1.1.3 ÜBRIGE TUMORENTITÄTEN DER HARNBLASE

Das primäre Adenokarzinom stellt mit 0,5 bis 2% den dritthäufigsten epithelialen Blasentumor dar [Wilson et al. 1991; Dahm und Gschwend 2003].

Es besteht ein gehäuftes auftreten in Schistosoma-Endemiegebieten [el-Mekresh et al. 1998]. Patienten mit einer Blasenextrophie entwickeln mit einer Lebenszeitrisko von 4% ein Adenokarzinom der Harnblase [Smeulders und Woodhouse 2001].

Je nach Ursprung werden Urachuskarzinome von nicht-Urachuskarzinomen unterschieden.

Etwa ein Drittel der Adenokarzinome der Harnblase sind Urachuskarzinome [Grignon et al. 1991; Wilson, Pritchett et al. 1991; Rübben 2001]. Klinisch sind die beiden Subtypen nur schwer von einander zu unterscheiden, besonders bei extensiver Tumorausdehnung.

Eine Reihe von histopathologischen Unterscheidungskriterien wurden propagiert. Es erscheint zweckmäßig, alle Adenokarzinome des Blasengewölbes bis zum Beweis des Gegenteils als Urachuskarzinome zu betrachten und zu behandeln [Burnett et al. 1991; Henly et al. 1993].

Eine Sonderform des muzinösen Adenokarzinom stellt das sog. Signet-cell-carcinoma (Siegelzellkarzinom) dar. Torenbeek et al. beschreiben ein Verhältnis von männlichen zu weiblichen Erkrankungsfällen von 11:2.

Eine Unterscheidung vom TCC, anhand von Alter und Symptomatik ist nicht möglich [Torenbeek et al. 1996].

Das kleinzellige Karzinom (small cell carcinoma, SMC) ist ein neuroendokriner Tumor, dessen Vorzuglokalisation in der Lunge liegt. Es zeichnet für 25% aller pulmonalen Malignome verantwortlich [Sandler 2003; Sved et al. 2004].

Der erste Bericht eines in der Harnblase aufgetretenen kleinzelligen Karzinomes stammt aus dem Jahre 1981 [Cramer et al. 1981].

Als extrapulmonale Manifestationsorte des SMC sind unter anderem Pharynx, Larynx, Oesophagus, Magen, die Speicheldrüsen, Pankreas, Haut und Brust beschrieben. Im Urogenitaltrakt traten kleinzellige Karzinome an der Cervix uteri, den Nieren, Ureteren, Prostata und der Harnblase auf [Abbas et al. 1995].

Mit einem Anteil von etwa 0,5-1% an allen malignen Blasentumoren, ist das SMC hier eine nur selten auftretende Tumorentität [Dahm und Gschwend 2003; Karpman et al. 2004; Sved, Gomez et al. 2004; Abrahams et al. 2005].

Auffällig ist die deutliche männliche Prädominanz des kleinzelligen Karzinoms. Von 238 in der Literatur vermerkten Erkrankungsfällen bis 2004 traten 199 (=84%) beim männlichen Geschlecht auf. Das mediane Alter bei Präsentation lag bei 67,8 Jahren [Sved, Gomez et al. 2004].

Alle Arten von nicht-epithelialen Blasentumoren sind extrem selten und werden hier nur ergänzend erwähnt. Neben sarkomatösen Harnblasenkarzinomen, wie dem Leiomyosarkom (50% der Fälle), dem Rhabdomyosarkom (20% d. F.) und den verbleibenden Angio-, Osteo-, und Karzinosarkomen, kommen in der Harnblase selten Neoplasien aus extraadrenalen Neuralrohrderivaten, als Paragangliome oder Phäochromozytome vor.

Als Primärmalignom treten Melanome und Lymphome in der Harnblase nur ausnahmsweise auf. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei Diagnosestellung dieser Malignome um Tochtergeschwülste [Dahm und Gschwend 2003].

1.2 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE DER HARNBLASENKARZINOME

1.2.1 UROTHELKarzinom

Die Ätiologie des Harnblasenkarzinomes ist in besonderem Maße abhängig von der Exposition mit chemischen Kanzerogenen. Genetische Polymorphismen für Enzyme, welche die Detoxifikation der kanzerogenen Substanzen steuern, wie die N-acetyl Transferase, die CYP 2D6, ein Mitglied der Cytochrom P450-Familie, und die Gluthathion-Transferase M1, beeinflussen den kanzerogenen Effekt auf Individuen [Griffiths 1999].

Ludwig Rehn publizierte 1895 erstmals eine Arbeit über das gehäufte Auftreten von Blasentumoren bei Fuchsinarbeitern [Rehn 1895], seither wurden zahlreiche chemische Substanzen als Kanzerogene diskutiert und identifiziert.

Besonders hervorzuheben sind hier die aromatischen Amine Benzidin, 4-Aminobiphenyl, 2-Naphtylamin und 4-chlor-o-Toluidin, welche für die Synthese, der, in der Druckindustrie früher häufig verwendeten Azofarbstoffe benötigt wurden [Griffiths 1999; Kalble 2001].

McCradie et al. konnten in einer Fall-Kontroll-Studie mit 154 Frauen, die an Harnblasenkrebs erkrankt waren, und 440 Kontrollen ein Relatives Risiko von 2,6 für das Erkranken am Harnblasenkarzinom bei Konsumentinnen phenacetinhaltiger Analgetika ermitteln [McCredie et al. 1983].

Einen weiteren wichtigen Risikofaktor für das Auftreten eines Urothelkarzinoms stellt das Zigarettenrauchen dar. Das Karzinomrisiko beim Raucher ist bis zu vierfach erhöht [McCredie, Stewart et al. 1983; Lopez-Abente et al. 1991; Kalble 2001]. Hierbei ist interessant, dass 2-Naphtylamin und Nitrosamine im Zigarettenrauch nachgewiesen wurden [Griffiths 1999].

Zwischen dem Auftreten von Urothelneoplasien und einer chronischen Arsenexposition ist ein eindeutiger epidemiologischer Zusammenhang beschrieben worden [Kalble 2001; Yang et al. 2005; Tapio und Grosche 2006].

Das alkylierende Chemotherapeutikum Cyclophosphamid [O'Keane 1988; Pedersen-Bjergaard et al. 1988] und sein Metabolit Acrolein [Schmahl et al. 1984] wurden als harnblasenkanzerogen beschrieben.

Dabei besteht keine Relation zwischen dem Auftreten eines Karzinoms und dem einer hämorrhagischen Zystitis [Pedersen-Bjergaard, Erbsoll et al. 1988]. Beide Komplikationen der Cyclophosphamid-Therapie können durch simultane Gabe des Uroprotektors Mesna vermieden werden.

Bei Patienten, die an der Balkan-Nephropathie erkrankt sind, besteht ein, im Vergleich zur Normalbevölkerung 12mal höheres Risiko ein Urothelkarzinom der Harnblase zu entwickeln, das Risiko des Entstehens eines Nierenbecken- oder Uretertumors ist sogar 57fach höher [Kalble 2001].

Birkeland et al. beschreiben ein signifikant erhöhtes Risiko für Harnblasenkarzinome bei nierentransplantierten Patienten. Die Autoren gehen davon aus, dass ein geschwächtes Immunsystem es karzinogenen Faktoren erlaubt, zu agieren [Birkeland et al. 1995].

Neben chemischen und genetischen Faktoren, ist ein gehäuftes Auftreten von Urothelkarzinomen auch bei Einwirkung physikalischer Noxen beobachtet worden.

So berichten einige Autoren vom Auftreten eines Harnblasenkarzinoms nach Strahlentherapie bei am Cervixkarzinom erkrankten Patientinnen [Uyama et al. 1981; Arai et al. 1991].

Demgegenüber verfolgten Chrouser et al. in ihrer retrospektiven Studie 1743 Patienten mit Prostatakarzinom, welche eine externe Strahlentherapie erhielten und stellten keine statistisch relevante Erhöhung des Harnblasenkarzinomrisikos fest [Chrouser et al. 2005].

Borjaan et al. identifizierten in ihrer retrospektiven Analyse des CaPSURE-Krankheitsregisters hingegen Rauchen und externe Strahlentherapie als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Harnblasenkarzinoms [Boorjian et al. 2007].

Ebenso stellten Moon et al. eine Prognoseverschlechterung bezüglich der Entwicklung eines sekundären Malignoms bei externer Strahlentherapie des Prostatakarzinoms fest [Moon et al. 2006].

1.2.2 PLATTENEPITHELKARZINOM

Wichtigster ätiologischer Faktor für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen sind chronische Entzündungs- und Reizzustände der Harnblase.

Harntraktirritationen durch Fremdkörper, Blasensteine, bakterielle Infektionen oder chronische Blasausflussstörungen (bladder outlet obstruction, BOO) wurden als prädisponierende Faktoren in die Pathogenese der SCC integriert [El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

Viele dieser Faktoren findet man bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen (spinal cord injury, SCI), welche auf Katheterisierung zur Blasenentleerung angewiesen sind. In den USA haben diese Patienten die höchste Prävalenz an SCC [Locke et al. 1985].

Beyani et al. fanden in ihrem Patientenkollektiv an SCI-Patienten eine Inzidenz an Harnblasenneoplasien von 2,3%, wovon 81% plattenepithelial differenziert waren [Bejany et al. 1987].

Eine Erhebung bei Personen mit neurogener Blasendysfunktion nach SCI zeigte eine mit 0,11% geringere Inzidenz an Karzinomen der Harnblase. Die Latenz zwischen SCI und Auftreten der Neoplasie betrug hier im Mittel 22,6 Jahre. In einer geringen Zahl der Fälle traten Plattenepithelkarzinome auf (19%) [Pannek 2002].

West et al. stellten ebenfalls eine geringere (0,39%) Blasenmalignominzidenz in ihrer 33565 Personen umfassenden SCI-Patienten-Population fest.

Plattenepithelkarzinome traten hier mit 42% häufiger bei chronischen Dauerkatheter-Trägern auf, als bei Personen, welche eine intermittierende Selbstkatheterisierung, eine Kondomkatheterisierung oder Spontanentleerung praktizierten (19%) [West et al. 1999].

Die abnehmende Inzidenz an Krebserkrankungen des unteren Harntraktes wird von einigen Autoren als Effekt der zunehmenden „Dekatheterisierung“, mit dem Trend zu intermittierenden Katheterverfahren interpretiert. Pattison et al. beschreiben es als ungeklärt, ob chronische intermittierende Katheterisierung die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms verursacht oder beschleunigt, weisen jedoch auf die Möglichkeit der Maskierung möglicher, alarmierender Symptome hin [Pattison et al. 2001].

Ein zystoskopisches Screening für Patienten mit SCI wird diskutiert [Navon et al. 1997].

Tierexperimentell bewiesen und epidemiologisch wahrscheinlich, liegt der infektionsassoziierten Karzinogenese unter anderem die verstärkte Synthese und chronische Exposition mit Nitrosaminen, verursacht durch katalysierende Bakterienstämme, zugrunde [Kalble 2001].

Weiterhin sind Bakterien durch die Sekretion des Enzymes β -Glucoronidase in der Lage konjugierte Karzinogene aus ihrer Bindung zu lösen und damit zu aktivieren [El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

Als prämaligener Affekt des Harnblasenepithels wird die Leukoplakie, oder Plattenepithelmetaplasie angesehen. Hierbei wird zwischen verhornenden (Leukoplakie) und nicht-verhornenden Plattenepithelmetaplasien unterschieden. Der nicht-verhornende Typ ist häufig bei Frauen und kommt vorzugsweise am Trigonum vesicae vor. Die Metaplasie entsteht de-novo, ist üblicherweise nicht mit chronischen Irritationszuständen assoziiert und gilt nicht als Präkanzerose

[Griffiths 1999; Khan et al. 2002]. Verhornende Plattenepithelmetaplasien sind mit chronischen Schleimhautirritationen assoziiert und treten häufiger bei Männern auf. Bei längerer Persistenz besteht bei dieser Form der Läsion das Risiko einer malignen Entartung (überwiegend SCC), Blasenkontraktur und Ureterobstruktion.

Khan et al. stellten bezüglich der Kanzerogenität eine Prognosedifferenz zwischen Patienten mit ausgeprägter Leukoplakie (>50% Mukosabefall) und begrenzter (<50% Mukosabefall) Leukoplakie fest. Nur 2 von 16 Patienten mit „limited leucoplakia“ entwickelten ein Malignom, während 6 von 11 Patienten mit „extended leucoplakia“ an Harnblasenkarzinomen erkrankten [Khan, Thornhill et al. 2002].

Humane Papillomaviren (HPV) gelten als relevante Kanzerogene in der Pathogenese einiger Malignome [zur Hausen 1996]. Für die anogenitale Region sind die HPV-Subtypen 16,18,31 und 33 als ätiologische Hochrisikofaktoren für die Entwicklung von SCC beschrieben [zur Hausen 1996].

Westenend et al. konnten mittels in-situ-Hybridisierung in keinem ihrer 20 Harnblasen-SCC-Präparate HPV 6/11 oder HPV 16/18 bzw. HPV 31/33/51 nachweisen [Westenend et al. 2001]. Zusammengefasst schließen die Autoren, bei nur 4 positiven high-risk-HPV-Nachweisen bei 105 SCC-Proben in der Literatur, eine Beteiligung von HPV in der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Harnblase aus [Westenend et al. 2001].

Das nicht-Schistosoma-assoziierte SCC wird als eine seltene Spätfolge nach intravesikaler BCG-Instillation beschrieben [Brenner et al. 1989; Uemura et al. 2004; Yurdakul et al. 2005].

1.2.3 SCHISTOSOMA-ASSOZIIERTES PLATTENEPITHELKARZINOM

Plattenepithelkarzinome der Harnblase sind in Gebieten häufig, wo Schistosoma haematobium endemisch ist. Die Pathogenese der Krebserkrankung wird als multifaktoriell beschrieben und wird unter anderem von Leberdysfunktion, mechanischer Irritation durch die Schistosoma-Eier, chronischen, sekundären bakteriellen Infektionen, Virusinfektionen, Vitamin A

und B- Mangelzuständen, Rauchen, chronischen Irritationen durch Harnsteine, Pestiziden und Anti-Schistosoma-Medikamenten beeinflusst [El-Bolkainy 1998; El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

Einige Autoren vermuten, dass die Karzinogenese des Schistosoma-assoziierten SCC eher in Beziehung zu den üblichen bakteriellen und viralen Begleitinfektionen, als zur Bilharziose selbst steht [El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005]. Im Gegensatz zum non-schistosoma-SCC wird hier unter anderem eine karzinogene Rolle von HPV-Viren angenommen [El-Bolkainy 1998; Shokeir 2004].

Tabelle 1: Risikofaktoren des Urothelkarzinoms und des Plattenepithelkarzinoms [Griffiths 1999; Kalble 2001; Rübber 2001; Dahm und Gschwend 2003]

Urothelkarzinom	Plattenepithelkarzinom
Zigarettenkonsum	Zigarettenkonsum
Aromatische Amine	Chronische Infektionen
Arsen	Schwarze Rasse
Cyclophosphamid	Cyclophosphamid
Phenacetinabusus	Blasendivertikel
Strahlentherapie	Blasensteine/Fremdkörper
Genetische Polymorphismen	BCG – Instillation
Balkan-Nephropathie	Chronischer Dauerkatheter
Männliches Geschlecht	spinal-cord-injury

1.2.4 GENETISCHE UND MOLEKULARBIOLOGISCHE ASPEKTE DES SCC

Eine Reihe von Chromosomenaberrationen, welche auch beim Urothelkarzinom detektiert wurden, treten beim sekundären (nach TCC) SCC auf. So z.B. die Monosomie 9, Trisomie 7 und Veränderungen der Chromosomen 3,8,10,13 und 17 [Fadl-Elmula et al. 1998].

Es ist nach wie vor unklar, welche genetischen Veränderungen die Zelldifferenzierung vom Urothel zum Plattenepithelkarzinom hervorrufen.

Es existieren Modelle, nach denen sich die SCC aus extensiv squamös differenzierten TCC (wie carcinomata in situ oder high grade papillären TCCs) oder aus der neoplastischen Transformation (auf der Basis von

plattenepithelialer Metaplasie, Leukoplakie) des Urothels entwickeln [Ostergaard et al. 1997].

Tungekar et al. analysierten die EGFR und TGF- α Expression in Plattenepithelmetaplasien und Plattenepithelkarzinomen, abhängig vom Differenzierungsgrad. Ihre Resultate indizierten, dass eine verstärkte Expression von TGF- α und EGFR besonders in frühen Stadien der neoplastischen Formation maligner Plattenepithelzellen auftritt [Tungekar und Linehan 1998].

Die TGF- α /EGFR positive verhornende Plattenepithelmetaplasie ist demnach wahrscheinlich die früheste Form dieses funktionellen Status und somit möglicherweise in der Lage sich zu einem hoch differenzierten Plattenepithelkarzinom zu entwickeln. Die Autoren vermuten aufgrund ihrer Analysen einen weiteren Differenzierungsweg, welcher die Entwicklung der geringer differenzierten, invasiven SCC beschreibt [Tungekar und Linehan 1998].

Bezüglich der TGF- α /EGFR-Expression stellte man einen Verlust der EGFR Expression bei Tumoren mit geringerer Differenzierung fest. Dieser Verlust wird der Entwicklung autonomer Tumorzellklone zugeschrieben, welche sich der regulatorischen Kontrolle der TGF- α /EGFR- Achse entziehen.

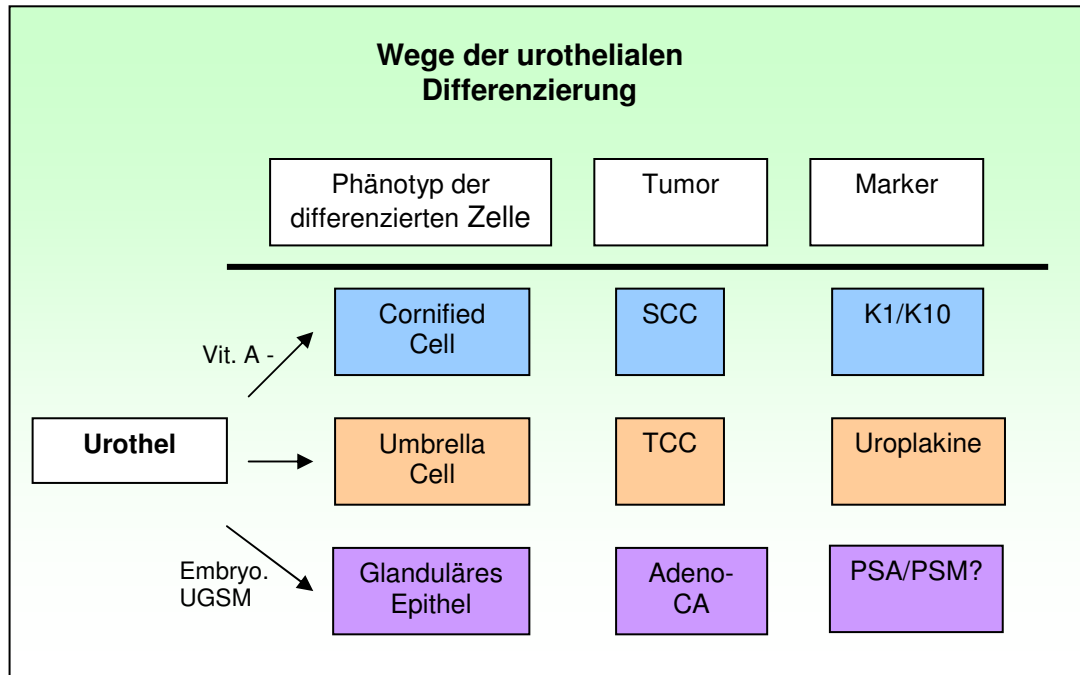
Diese Beobachtungen stimmen mit denjenigen in oesophagealen SCC-Zelllinien überein, wo regionale Variationen der EGFR Expression mit aggressiverem Tumorwachstum einhergingen [Yano et al. 1991].

14-3-3 Proteine sind in die Regulation vielseitiger zellulärer Prozesse, wie Zellzyklus-Steuerung, Zellwachstum, Differenzierung und Apoptose involviert. Die Isoform 14-3-3- σ (Stratifin) wurde als mögliches Schlüsselprotein in der Rolle der Blasenkrebsprogression und Differenzierung identifiziert. SCC wiesen hier im Vergleich zu TCC und Adenokarzinomen die höchste 14-3-3- σ Expressionsrate auf, weiterhin ist eine Tumorprogression mit steigenden 14-3-3- σ Spiegeln verknüpft [Moreira et al. 2004].

Wu et al. beschreiben ein Modell alternativer genetischer Entstehungswege der Blasenepitheldifferenzierung und Tumorformation auf Grundlage der Uroplakinexpression. Uroplakine sind als integrale Membranproteine eines der Hauptprodukte des Urothels. UPs werden in den Bilharziose-assoziierten SCCs der Harnblase nicht exprimiert [Wu et al. 1998]. Es wird postuliert, dass das

Urothel Differenzierungsschritte passieren kann, welche durch spezifische Marker charakterisiert sind und wiederum Vorläufer der Neoplasien TCC, SCC und Adenokarzinom sind [Wu et al. 1998]. Das oben beschriebene Modell ist in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2 : Entstehungswege der Blasenepithel- und Tumordifferenzierung nach [Wu et al. 1998], UGSM = urogenital sinus mesenchyme



Verschiedene Biomarker wie Psoriasin, SCC-Antigen (SCC-A), cyfra 21-1, bcl-2 und p53 Onkoproteine sind beim Plattenepithelkarzinom der Cervix, des Larynx und Hypopharynx zur Diagnose und Nachsorge nützlich [Gaarenstroom et al. 1995]. Die Rolle der Biomarker beim SCC der Harnblase ist weitgehend ungeklärt. Einige Autoren beschreiben das von Keratinozyten externalisierte Protein Psoriasin als möglichen Marker für die nicht-invasive Verlaufskontrolle von SCC Patienten [Celis et al. 1996; Ostergaard et al. 1999].

1.3 HISTOPATHOLOGIE UND KLASSIFIKATION DER HARNBLASENKARZINOME UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DES PLATTENEPITHELKARZINOMS

Plattenepithelkarzinome zeigen vielseitige architektonische Ähnlichkeiten zu mehrschichtigem Plattenepithel [Bosch et al. 1988] und bestehen aus einem Zelltyp, welcher interzelluläre Brücken, Perlenformation, keratohyaline Körper und Zellnester ausbildet [Tannenbaum, Carson et al. 1983; Celis, Rasmussen et al. 1996; Ostergaard, Rasmussen et al. 1997], wie in Abbildung 3 dargestellt. Zum Vergleich zeigt Abbildung 4 ein papilläres Urothelkarzinom der Harnblase.

Abbildung 3:
histologisches
Schnittbild eines
Plattenepithelkarzinoms
der Harnblase

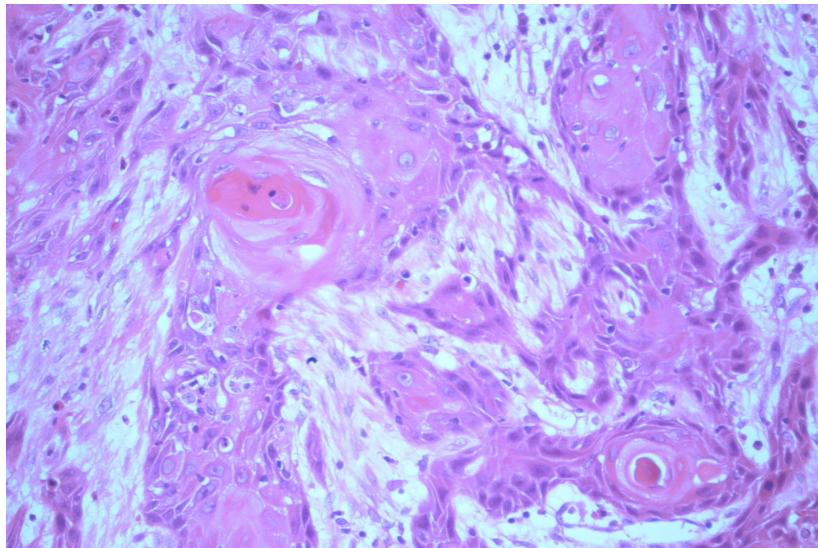
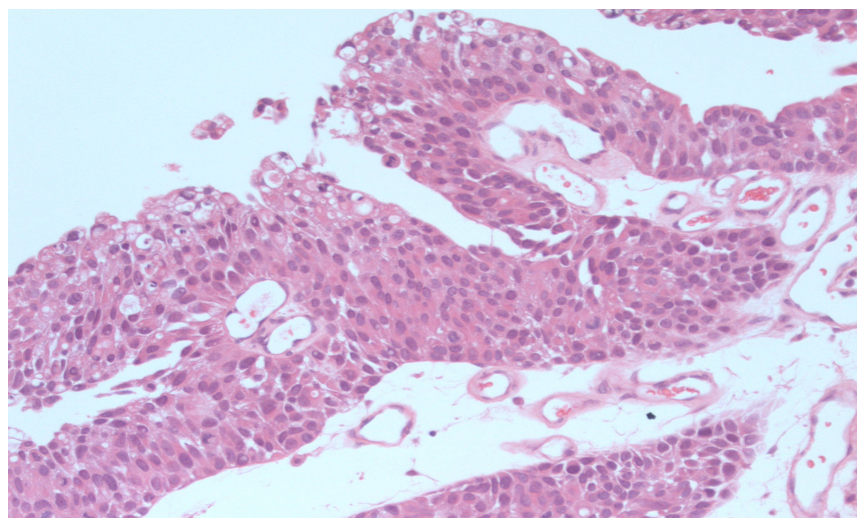


Abbildung 4:
Papilläres
Urothelkarzinom
der Harnblase



Billis et al. stellen einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen squamöser und/oder glandulärer Differenzierung bei Urothelkarzinomen und fortgeschrittenerem Stadium bei klinischer Manifestation fest [Billis et al. 2001].

12 (7,27%) ihrer 165 betrachteten transurethralen Blasenresektaten zeigten die oben genannte Mischdifferenzierung. Die Autoren bewerten ihre Ergebnisse als Hinweis für ein verstärkt invasives und aggressives Wachstum dieser Tumoren [Billis et al. 2001].

Grobmorphologisch findet man beim Schistosoma-assoziierten SCC üblicherweise einen nicht-papillären, soliden Tumor mit einer Durchschnittsgröße von $6,1 \pm 1,1$ cm, womit ein fortgeschrittenes Tumorstadium wahrscheinlich ist [Mokhtar 1991].

Ähnliches wurde auch für das nicht-Schistosoma assoziierte SCC festgestellt, welches als einzelner, massiger und solider Tumor mit oftmals ulcerierter Oberfläche und ausgeprägten Nekrosearealen imponiert [Johnson, Schoenwald et al. 1976; Quilty und Duncan 1986].

Vakar-Lopez et al. beschrieben 2000 erstmals das Auftreten eines basaloiden Plattenepithelkarzinoms in der Harnblase, einer Variante des SCC, welche üblicherweise im oberen aerodigestiven Trakt auftritt [Vakar-Lopez und Abrams 2000].

Allgemein gilt für das Plattenepithelkarzinom, wie für alle übrigen Harnblasenkarzinome die Klassifikation des Tumorstadiums gemäß den Kriterien der UICC nach Tumorausbreitung, Lymphknotenbefall und Metastasierung (TNM) [Wittekind und Meyer 2002].

Tabelle 2: Die TNM-Klassifikation der Blasentumoren [Wittekind und Meyer 2002]

T0	kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ „flacher Tumor“, nicht exophytisch, nicht infiltrativ
Ta	exophytisch, nicht infiltrativ
T1	Invasion der Lamina propria
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T2a	Tumor infiltriert oberflächliche Muskulatur (innere Hälfte)
T2b	Tumor infiltriert tiefe Muskulatur (äußere Hälfte)
T3	Tumor infiltriert perivesikales Fettgewebe
T3a	Mikroskopisch
T3b	Makroskopisch
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane
T4a	Uterus, Prostata, Vagina
T4b	Bauch – oder Beckenwand
TX	keine Angaben zur Infiltration möglich
N0	Kein Anhalt für regionäre LK
N1	Metastase in solitärem LK < 2cm in größter Ausdehnung
N2	Metastase in solitärem LK > 2cm aber < 5cm in größter Ausdehnung, oder in mehreren LK < 5cm in größter Ausdehnung
N3	Metastasen in LK's > 5cm in größter Ausdehnung
NX	Regionäre LK können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden

Ein histopathologisches Grading wird auf Basis des Differenzierungsgrades der Tumorzellen durchgeführt.

Tabelle 3: Einteilung der Malignitätsgrade, histopathologisches Grading

GX	Differenzierungsgrad kann nicht bestimmt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert, anaplastisch

Die 2004 veröffentlichte, neue WHO-Klassifikation der Harnblasenkarzinome erlaubt eine schärfere Definition und Subgruppierung, vor allem der oberflächlichen Harnblasentumoren [Seitz et al. 2005].

Tabelle 4: WHO-Klassifikation der Harnblasenkarzinome von 2004 [Seitz, Zaak et al. 2005]

Normal

- normales Urothel, inklusive „milde Dysplasie“

Nichtinvasive Neoplasien

Hyperplasie

- flache Hyperplasie
- papilläre Hyperplasie

Flache Läsionen mit Atypien

- reaktive (entzündliche) Atypien
- Atypie mit unklarer Bedeutung
- Urotheliale Dysplasie (intraurotheliale low-grade-Neoplasie)
- Carcinoma in situ (intraurotheliale high-grade-Neoplasie)

Papilläre Läsionen

- Papillom
- Invertiertes Papillom
- Papilläre urotheliale Neoplasie of „low malignant potential“ (PUNLMP)
- Papilläres urotheliales Low-grade-Karzinom
- Papilläres urotheliales High-grade-Karzinom

Invasive Neoplasien

- Invasion der Lamina propria
 - Invasion der Muscularis propria (M.detrusor vesicae)
-

1.4 PROGNOSE DER HARNBLASENKARZINOME

1.4.1 UROTHELKARZINOM

Blasentumoren können in oberflächliche und muskelinvasive Tumoren unterteilt werden. Von den Patienten mit TCC haben etwa 70-80% oberflächliche Tumoren (50% pTa und 20% pT1) und 25% muskelinvasive Karzinome. Das Auftreten ist in etwa 30% multifokal [Griffiths 1999; Vogeli 2005].

Nach primärer transurethraler Resektion beträgt das Rezidivrisiko zwischen 10 und 70%. Bei 10-15% der Rezidive kommt es zu Progress und Muskelinvasion [Konety und Williams 2004; Vogeli 2005].

Die Rezidivwahrscheinlichkeit der oberflächlichen Harnblasenkarzinome ist in hohem Maß mit dem Grading und der Eindringtiefe assoziiert.

Beim Carcinoma in situ unterscheidet man zwischen primären und sekundären Cis. Das gleichzeitige Vorliegen von Cis und einer anderen Differenzierungsform oberflächlicher Blasentumoren geht mit einer 50prozentigen Progresswahrscheinlichkeit zur Muskelinvasion einher [Griffiths 1999]. Das primäre Cis führt bei nicht durchgeführter intracavitärer Instillationstherapie innerhalb von 1-2 Jahren bei 50% der Betroffenen zum Tod durch metastasierten Blasenkrebs [Utz und Farrow 1980]. Tabelle 4 gibt den prognostischen Unterschied, abhängig von Differenzierungsgrad und T-Stadium beim oberflächlichen Harnblasenkarzinom wieder.

Tabelle 5: Fünfjahresüberlebensraten von Patienten mit primären oberflächlichen Blasenkarzinomen in Abhängigkeit von Differenzierungsgrad und Infiltrationstiefe nach TUR [Harnwegstumorregister 1985].	Stadium	N	Fünfjahresüberlebensrate [%]
	pTa G1-2	1685	96
	pT1 G1-2	596	81
	pT1 G3-4	437	64

Über 85% der Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs versterben innerhalb von zwei Jahren, sofern die Erkrankung nicht behandelt wird [Prout und Marshall 1956].

Unter Therapie betragen die Fünfjahresüberlebensraten für pT2 Tumoren um 64-76% [Rübben 2001]. Im Rahmen neuerer Studien wird sogar von 5-JÜR von 89% berichtet [Frohneberg 2007]. Mit zunehmender Infiltrationstiefe verschlechtert sich die Prognose der Patienten deutlich. Ein Organ überschreitendes Tumorwachstum, entsprechend einem Stadium pT3 geht nur noch mit einer 5-JÜR von 26-36% einher. Beim T4-Urothelkarzinom versterben 75-94% der Patienten innerhalb von fünf Jahren.

Hierbei ist zu beachten, dass bei T3 und T4 – Blasenmalignomen bereits zu einem hohen Prozentsatz (18-44%) Metastasen vorliegen, welche einen kurativen Therapieansatz erschweren [Rübben 2001].

1.4.2 PLATTENEPITHELKARZINOM

1.4.2.1 NICHT-SCHISTOSOMA ASSOZIIERTES SCC

Das Plattenepithelkarzinom der Harnblase gilt als aggressiver Tumor, welcher mit einer schlechten Prognose einhergeht [Rundle, Hart et al. 1982].

In den meisten Fällen präsentiert sich die Neoplasie klinisch erst zu einem späten Zeitpunkt und fortgeschrittenem Stadium [El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

Von 114 Fällen mit SCC in Glasgow hatten 97 (92,4%) zum Diagnosezeitpunkt ein invasives Tumorstadium T2 bis T4 aufzuweisen, die Mehrzahl der Tumoren waren mäßig (55/114) oder schlecht differenziert (40/114) [Rundle, Hart et al. 1982]. El-Sebaie fasst das stadienabhängige Auftreten von Plattenepithelkarzinomen, mit und ohne Assoziation zur Schistosomiasis, wie in Tabelle 6 zusammen [El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

Tabelle 6: Vergleich der Tumorstadien bei SCC mit- und ohne Schistosomaassoziation, zusammengefasst nach [El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

T Stadium	SCC+Bilharziose	SCC ohne Bilharziose
T1	29 (0,8%)	12 (2,6%)
T2	286 (7,7%)	47 (10,2%)
T3	2632 (70,5%)	185 (40,3%)
T4	787 (21,1%)	175 (38,1%)
TX	0	40 (8,7%)
Total	3734 (100%)	459 (100%)

Bezüglich der Tumorgradings fällt ein mit 70-80% hoher Anteil an gut- und mäßig differenzierten Tumoren bei Bilharziose-SCCs, im Vergleich zu den überwiegenden, high-grade Tumoren in der nicht-Bilharziose-infizierten Blase, auf [Tannenbaum, Carson et al. 1983; Mokhtar 1991].

Plattenepithelkarzinome zeigen trotz ihres fortgeschrittenen Stadiums nur eine geringe Tendenz zur Metastasierung, mit 8-10% [Swanson et al. 1990].

90% der SCC bedingten Todesfälle innerhalb von 3 Jahren sind auf Lokalrezidive zurückzuführen [Shokeir 2004]. Im Vergleich sind beim Urothelkarzinom 50% der Rezidive im Becken alleine lokalisiert, während bei

der anderen Hälfte Lokalrezidive und Fernmetastasen auftreten [Wishnow und Dmochowski 1988].

Die Rate an Lymphknotenbeteiligung beim SCC beträgt 15-26% bei Schistosomaassoziation [el-Boukany et al. 1972; Mokhtar 1991; Zaghloul et al. 1992; Ghoneim, el-Mekresh et al. 1997] und 10-25% [Sakkas 1966; Tannenbaum, Carson et al. 1983] ohne parasitäre Vorbelastung. Tumorpositive Lymphknoten treten vornehmlich bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf.

Als kausalpathogenetisches Erklärungsmodell für diesen Sachverhalt dient das Entstehen einer extensiven Fibrose der Blasenwand, welche als Sekundärreaktion im Heilungsprozess nach lang anhaltender Schistosoma-Zystitis eine lymphatische Blockade verursachen kann [el-Boukany, Ghoneim et al. 1972; Mokhtar 1991; Zaghloul, Awwad et al. 1992; Ghoneim, el-Mekresh et al. 1997].

Die Literatur liefert einige Überlebensanalysen zum Plattenepithelkarzinom. Tabelle 7 bietet eine Übersicht über die vereinzelt Resultate der vergangenen Jahrzehnte.

Tabelle 7: Überlebenszeiten von Patienten mit reinem SCC der Harnblase (nicht Schistosoma-assoziiert) in der Literatur.

Quelle	n	5-JÜR	Überleben
<i>Seretta et al. (2000)</i>	19	-	31,6% nach 52 Monaten
<i>Costello et al. (1984)</i>	18	22%	-
<i>Tannenbaum et al. (1983)</i>	43	-	50% nach 6 Monaten
<i>Rundle et al. (1982)</i>	109	1,9%	-
<i>Faysal (1981)</i>	46	38%	-
<i>Rous (1978)</i>	17	24%	-
<i>Johnson et al. (1976)</i>	90	10,6%	-
<i>Besette et al. (1974)</i>	75	6%	
<i>Richie et al. (1976) [Richie et al. 1976]</i>	33	48%	
<i>Swanson et al. (1990)</i>	25	50%	

1.4.2.2 SCHISTOSOMA-ASSOZIIERTES SCC

Beim Bilharziose-assoziierten Blasenkrebs beobachtete man zuletzt eine Prognoseverbesserung für die betroffenen Patienten, begründet in verbesserten chirurgischen Verfahren, verringerter postoperativer Sterblichkeit, besseren Prozeduren für die Harnableitung und der Behandlung einer zunehmenden Zahl von Patienten mit niedrigen pathologischen Stadien [Ghoneim, el-Mekresh et al. 1997; El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

Die Fünfjahresüberlebensrate nach radikaler Zystektomie konnte somit von 27,3% [Elsebai 1978] auf 50,3% [Ghoneim, el-Mekresh et al. 1997] gesteigert werden.

Lymphknotenbeteiligung, pathologisches Tumorstaging, Grading und Nierenfunktion gelten als signifikante, unabhängige Risikofaktoren.

[Rafla et al. 1989; Zaghloul, Awwad et al. 1992; Ghoneim, el-Mekresh et al. 1997; El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

Fernmetastasen treten auch beim Bilharziose-assoziierten Plattenepithelkarzinom nur selten auf. Mit den verbesserten Fünfjahresüberlebensraten, unter anderem auch bedingt durch adjuvante, lokale Therapiemaßnahmen, hat die Frequenz der Fernmetastasierung auf 23% zugenommen [Zaghloul 1996].

1.5 THERAPIE DER HARNBLASENKARZINOME

1.5.1 UROTHELKRZINOM

1.5.2.1 OBERFLÄCHLICHE HARNBLASENKARZINOME

Wie Tabelle 5, S.18 zeigt, stellen Patienten mit oberflächlichen Harnblasentumoren kein einheitliches Kollektiv dar, sondern unterscheiden sich hinsichtlich der Prognose, abhängig von Infiltrationstiefe und Differenzierungsgrad.

Die Therapiemodalitäten bei G3, T1, multifokalen Tumoren und Cis, als Läsionen mit hoher Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit, werden

kontrovers diskutiert [Sivalingam et al. 2005]. Für diese Hochrisiko-oberflächlichen TCCs ist auf Grund der hohen Detektionswahrscheinlichkeit von Residualtumoren von 36-76% und der häufig auftretenden Stagingfehler eine Re-TURB obligat, bzw. eine radikale Zystektomie empfohlen [Sivalingam, Probert et al. 2005].

Die fraktionierte, transurethrale Resektion des exophytischen Tumoranteils, der Tumorbasis mit Muskulatur und der Tumorränder ist als internationaler Standard akzeptiert und ermöglicht eine differenzierte histopathologische Aufarbeitung und topographische Zuordnung [Rübben 2001; Vogeli 2005].

Die aktuellen EAU-Leitlinien für oberflächliche Harnblasenkarzinome beinhalten Tabellen (siehe Abb. 5, S.24) zur Errechnung eines individuellen Risikoscores für Rezidiv- und Progressereignisse, auf dessen Grundlage die Entscheidung über die adäquate Therapiemodalität getroffen werden kann [Oosterlinck 2006]. Eine Nachresektion sollte innerhalb von 1-4 Wochen bei allen oberflächlichen Tumoren mit intermediärem und hohem Rezidiv- und Prognoserisiko durchgeführt werden.

Überdies kann eine transurethrale Resektion, im Rahmen einer photodynamischen Diagnostik (PDD), mit Unterstützung photosensitivierender Agenzien durchgeführt werden.

Ein signifikanter Vorteil bezüglich des Rezidivauftretens kann bei oberflächlichen Blasentumoren durch adjuvante intravesikale Chemotherapie erreicht werden [Rübben 2001].

Eine einmalige Frühinstillation, üblicherweise mit Mitomycin, innerhalb der ersten 6h nach TUR zeigte in vielen prospektiven, randomisierten Studien eine geringere Rezidivrate. [Vogeli 2005].

Die Patientenselektion für die adjuvante chemotherapeutische Instillationstherapie erfolgt auf Basis des Tumorstadiums, Gratings sowie der Anzahl und Intervalle der Rezidive [Pawinski et al. 1996; Millan-Rodriguez et al. 2000], bzw. gemäß der in Abbildung 5 beschriebenen Risikogruppen [Oosterlinck 2006].

Die Anwendung erfolgt in der Regel zunächst wöchentlich, später in monatlichen Intervallen für eine Gesamtbehandlungsdauer von 6 (12) Monaten [Rübben 2001].

Instillationstherapeutikum der Wahl bei Carcinomata in situ stellt der attenuierte Tuberkuloseerreger Bacille-Calmette-Guérin (BCG) dar.

Längerstreckige Behandlungsstrategien sind für den optimalen Therapieerfolg erforderlich. Ein optimales Therapie und Dosisschema wurde bislang noch nicht entdeckt [Oosterlinck et al. 2004; Witjes 2004].

Alternative Behandlungsmethoden bei oberflächlichen Blasentumoren stellen die endoskopisch transurethrale Neodym-YAG-Lasertherapie, Strahlentherapie, Blasenwandteilresektion, beim Carcinoma in situ zusätzlich Interferontherapie, systemische Chemotherapie, photodynamische Therapie und radikale Zystektomie dar. Von der Lasertherapie abgesehen sind diese Verfahren jedoch speziellen, firstline-therapierefraktären Behandlungssituationen vorbehalten.

Abbildung 5: Tabellen zur Risikostratifizierung bei oberflächlichen Harnblasentumoren
[Oosterlinck 2006]

Factor	Recurrence	Progression
Number of Tumours		
Single	0	0
2 to 7	3	3
≥ 8	6	3
Tumour Diameter		
< 3 cm	0	0
≥ 3 cm	3	3
Prior Recurrence Rate		
Primary	0	0
≤ 1 recurrence/year	2	2
> 1 recurrence/year	4	2
Category		
Ta	0	0
T1	1	4
CIS		
No	0	0
Yes	1	6
Grade (1973 WHO)		
G1	0	0
G2	1	0
G3	2	5
Total Score	0 - 17	0 - 23

CIS = carcinoma in situ; rec/yr = recurrence per year.

Table 4: Probability of recurrence and progression according to score

Recurrence score	Probability of recurrence at 1 year (95% CI)	Probability of recurrence at 5 years (95% CI)
0	15% (10%, 19%)	31% (24%, 37%)
1-4	24% (21%, 26%)	46% (42%, 49%)
5-9	36% (35%, 41%)	62% (56%, 65%)
10-17	61% (55%, 67%)	78% (73%, 84%)
Progression score	Probability of progression at 1 year (95% CI)	Probability of progression at 5 years (95% CI)
0	0.2% (0%, 0.7%)	0.8% (0%, 1.7%)
2-6	1% (0.4%, 1.6%)	6% (5%, 8%)
7-13	5% (4%, 7%)	17% (14%, 20%)
14-23	17% (10%, 24%)	45% (35%, 55%)

1.5.2.2 MUSKELINVASIVE HARNBLASENKARZINOME

Für die Therapie muskelinvasiver Harnblasenkarzinome kommen chirurgische, chemotherapeutische und radiologische Verfahren in Betracht.

In den USA und in Deutschland ist die radikale Zystektomie mit extendierter pelviner Lymphadenektomie Standardtherapie.

Durch diese Therapieform konnten Langzeitremissionen von bis zu 70% erzielt werden [Stein et al. 2001]. Das Ausmaß der Lymphknotendisektion ist derzeit Diskussionsgegenstand. Poulsen et al. konnten in ihrer Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der erweiterten Lymphadenektomie im Vergleich zur regionären Verfahren feststellen, berichten jedoch von leicht verbesserten rezidivfreien Überlebensraten und geringerer Metastasierungstendenz bei einer Lymphknotendisektion bis zur Aortenbifurcation [Poulsen et al. 1998].

Bei der Wahl der Harnableitung nach radikaler Zystektomie steht zunehmend die postoperative Lebensqualität der Patienten im Vordergrund. Es werden verschiedenste Harnableitungsverfahren angewandt.

Die Wahl des Harnableitungsverfahrens ist hierbei Gegenstand kontroverser Diskussionen. Im Vergleich zum Ileum-Conduit, als inkontinentem Standard-Harnableitungsverfahren, sind die kontinenten Verfahren mit höheren technischen Anforderungen, Komplikationsraten und nicht zuletzt auch größeren gesundheitsökonomischen Aufwendungen vergesellschaftet. Beim jungen Patienten gelten sie heute als Standard.

Gerharz et al. beobachteten die Studienresultate bezüglich der Lebensqualität bei verschiedenen Harnableitungsverfahren im Verlauf der vergangenen Jahre und stellten zusammenfassend keinen entscheidenden Vorteil für kontinente Harnableitungsverfahren fest. Als entscheidende Faktoren für die postoperative Zufriedenheit werden Patientenaufklärung und Teilnahme an der Therapieauswahl genannt [Gerharz et al. 2005].

Von Interesse ist weiterhin die Entwicklung harnblasenerhaltender Therapiestrategien beim muskelinvasiven Urothelkarzinom.

Die alleinige definitive Strahlentherapie stellt keine Alternative zur radikalen Zystektomie dar. In Fällen, bei denen die Möglichkeit zur radikalen Zystektomie nicht gegeben ist, kann die Indikation zu einer perkutanen Bestrahlung des Tumors gestellt werden. Die Resultate der blasenerhaltenden Therapie sind insbesondere von der möglichst vollständigen transurethralen Tumorentfernung abhängig.

Alleinige TURB bei tiefen, muskelinfiltrierenden Karzinomen geht mit einer schlechten Prognose einher [Roosen et al. 1997]. Durch die Strahlentherapie

gelingt es einen Teil dieser Patienten zu kurieren, bei vorübergehendem Erhalt normaler Blasen- und Sexualfunktion.

Mameghan et al. definieren in einer retrospektiven Analyse Ureterobstruktion, Tumormultiplicität und T-Stadium als unabhängige, prognostische Faktoren von Patienten mit muskelinvasiven TCCs unter definitiver Radiotherapie [Mameghan et al. 1995].

Derzeit bleiben blasenerhaltende, Strahlentherapie-gestützte Therapieverfahren überwiegend Patienten vorbehalten, welche einem radikalen operativen Vorgehen nicht zustimmen, bzw. aus medizinischen Gründen hierfür nicht in Frage kommen.

Eine Reihe von single-center-Studien betrachteten Langzeit-Follow-Up und Lebensqualität bei Harnblasenkarzinompatienten unter Strahlentherapie. Es konnten akzeptable Langzeitkontrollen der Erkrankung erreicht werden [Danesi et al. 2004; Nieuwenhuijzen et al. 2005; Pos et al. 2005].

Lodde et al. berichten jedoch in der Nachbeobachtung ihres Patientenguts von schweren Komplikationen und Einbußen in der Lebensqualität [Lodde et al. 2005].

Während die chirurgische Intervention bei Patienten mit negativem Lymphknotenstatus zufriedenstellende Langzeitergebnisse bietet, ist ein isoliertes operatives Vorgehen bei Lymphknoten-positiven Patienten und extravesikalem Tumorbefall nicht suffizient.

Die Rolle der neoadjuvanten Chemotherapie ist bei relativ geringem und heterogenen Datenbestand statistisch schwer evaluierbar, bietet jedoch theoretisch den Vorteil einer systemischen Intervention zum Zeitpunkt geringer Mikrometastasierung und guter Therapietolerabilität des Patienten. Metaanalysen zeigten um bis zu 6,5% verbesserte absolute Überlebensraten unter neoadjuvanter Chemotherapie [Winqvist et al. 2004]. Als neoadjuvante Therapieregimes waren zuletzt unter anderem MVAC (Methotrexat, Cisplatin, Vinblastin, Doxorubicin und CM (Cisplatin, Methotrexat) und GC (Gemcitabine/Cisplatin) Gegenstand prospektiver klinischer Studien. Dramatische Überlebensvorteile konnten hier nicht nachgewiesen werden, jedoch bestätigt sich auch hier die Annahme, dass die gegenwärtigen neoadjuvanten Schemata gut tolerabel sind und keine Erhöhung der chirurgischen Komplikationsraten induzieren [Rosenberg et al. 2005].

Die Möglichkeit Patienten auf Grundlage des pathologischen Staging für Therapiestrategien zu selektieren ist ein Vorteil der adjuvanten Chemotherapie. Derzeit sind eine Reihe von Kombinationsschemata, wie z.B. MVAC/MVEC gebräuchlich.

Eine randomisierte Phase III-Studie konnte für die Kombination von Gemcitabine und Cisplatin ähnliche progressionsfreie- und Langzeitüberlebensraten feststellen, wie unter MVAC [von der Maase et al. 2005].

Die geringere Toxizität bei vergleichbaren Ansprechraten scheint die Rolle von GC im adjuvanten Therapiesetting zu bestärken.

Bei Vorliegen eines bereits metastasierten Urothelkarzinoms ist die systemische Chemotherapie mit MVAC Standard. Auch hier gewinnt die Kombination von Gemcitabine und Cisplatin zunehmend an Akzeptanz als Alternative. Taxane gelten beim Urothelkarzinom ebenfalls als wirksam.

Da Gemcitabine/Cisplatin und Taxane unterschiedliche zytostatische Wirkmechanismen besitzen, sind Kombinationsschemata dieser 3 Agenzien Gegenstand klinischer Beobachtungen beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom. Unter Versagen adjuvanter Therapieoptionen, ist beim operationsfähigen Patienten, auch bei lokal fortgeschrittenem Tumorwachstum, eine Salvage-Zystektomie, zur Palliation des Tumorprogresses indiziert [Nieuwenhuijzen et al. 2004].

Die Inzidenz an HER2/neu- Überexpression beim Harnblasenkarzinom zählt mit bis zu 34% zu den höchsten unter allen Malignomen [Eissa et al. 2005].

Für das TCC gilt, dass die Überexpression dieses Wachstumsfaktorrezeptors bei höherem Tumorgrading (40%) und tiefer Infiltration (38%) stärker ausgeprägt ist, als bei geringem Stadium und Grading (0 bzw. 8%) [Kruger et al. 2002].

Trastuzumab, als monoklonaler Antikörper gegen den HER2/neu-Rezeptor gerichtet, hat sich in der Therapie des Rezeptor-positiven Brustkrebses bewährt. Die Einsatzmöglichkeit des Pharmakons in der Behandlung des Urothelkarzinoms der Harnblase wird derzeit evaluiert.

1.5.2 NICHT–SCHISTOSOMA–ASSOZIIERTES PLATTENEPITHELKARZINOM

Aufgrund der Seltenheit des Plattenepithelkarzinoms der Harnblase, sind definitive Aussagen über Therapiemodalitäten schwierig zu treffen.

Eine objektive Analyse, auf Basis kontrollierter prospektiver Studien existiert für keine Behandlungsform und scheint auch in Zukunft schwer realisierbar.

Das derzeitige therapeutische Vorgehen orientiert sich einerseits an den kleinen Patientenserien und Fallberichten der vergangenen Jahrzehnte, zum anderen an den Fortschritten in der Therapie des Urothelkarzinoms.

Richie et al. berichten von einer Fünfjahresüberlebensrate von 48% (12/33 Patienten) ihrer mit radikaler Zystektomie therapierten Patienten [Richie, Waisman et al. 1976]. Einige Autoren berichten von einer verbesserten Prognose unter präoperativer Bestrahlung [Johnson, Schoenwald et al. 1976; Swanson, Liles et al. 1990].

In der Serie von Swanson et al. erlitt keiner der Patienten (10 von 25), welcher radiotherapeutisch downgestaged werden konnte ein Lokalrezidiv, oder verstarb an Blasenkrebs [Johnson, Schoenwald et al. 1976; Swanson, Liles et al. 1990]

Allgemein wird für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms keine Chemotherapie empfohlen. Trotz der geringen Chemosensitivität, von einigen Autoren auch als Chemoresistenz bezeichnet [Sternberg et al. 1985; Logothetis et al. 1988; Shokeir 2004; El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005], finden sich in der Literatur vereinzelt Hinweise auf eine Prognoseverbesserung durch adjuvante und neoadjuvante Anwendung von Chemotherapeutika.

1.6 KLINIK DER HARNBLASENKARZINOME

1.6.1 SYMPTOMATOLOGIE

In etwa 20% der Fälle bleiben Blasentumoren zunächst ohne Symptome. Sie werden lediglich im Rahmen der Abklärung einer Mikrohämaturie, Makrohämaturie oder Leukozyturie entdeckt [Hautmann 2001]. Die schmerzlose Makrohämaturie ist das häufigste Symptom der Erkrankung und kann prinzipiell

durch jeden histologischen Tumortyp, insbesondere auch durch Plattenepithelkarzinome verursacht werden [Hautmann 2001; Shokeir 2004; Sved, Gomez et al. 2004].

Beim Carcinoma in situ, aber auch bei ausgedehnten Blasenkarzinomen, können Miktionsbeschwerden in Form einer Dysurie, Nykturie, Pollakisurie oder Urgesymptomatik auftreten.

Damit besteht bei jedem über 50-jährigen Mann mit Dysurie und ohne Anzeichen einer BPH (Benigne Prostatahyperplasie) oder eines Harnwegsinfektes, der Verdacht auf ein Harnblasenkarzinom [Hautmann 2001].

1.6.2 DIAGNOSTIK

Die Standarddiagnostik des Blasenkarzinoms basiert vor allem auf der direkten Visualisierung der Läsion/Läsionen durch Zystoskopie und anschließende TUR-B oder Abtragung der verdächtigen Regionen zur histopathologischen Analyse. Bei der transurethralen Resektion des Blasentumors kann durch die bimanuelle Palpation der erschlafften Bauchdecke die Differenzierung zwischen einem T3- und einem, die Bauch- oder Beckenwand infiltrierenden T4-Tumor erfolgen, beziehungsweise eine verhärtete, aber mobile Blasenwand als muskelinfiltrierendes Stadium gedeutet werden.

Vorab ist die Durchführung einer Ausscheidungsurographie und einer Sonographie indiziert, um Harnstauungsniern, Tumoren der oberen Harnwege und z.B. Lebermetastasen auszuschließen [Rübben 2001].

Obwohl eine Reihe neuer, molekularer Marker für diagnostische Tests identifiziert wurden, bleibt die Urinzytologie ein wichtiger Bestandteil in der Blasenkarzinomdiagnostik.

Neben der Nativzytologie stehen verschiedene Färbetechniken (z. B. Giemsa, Papanicolaou, Pappenheim) zur Verfügung. Insbesondere beim Carcinoma in situ ist die zytologische Urinuntersuchung ein exzellentes Diagnostikum von hoher Treffsicherheit [Rübben 2001].

Besondere Bedeutung hat die Zytologie ebenfalls in der Langzeitnachsorge von Harnblasenkarzinompatienten.

Als urinbasierte Tumormarker sind das Blasentumorantigen, BTA stat, BTA TRAK, NMP22 sowie das fibrin degradation product zu benennen.

In einer systematischen Analyse von 42 Studien durch Glas et al. konnte jedoch keiner dieser Tumormarker bezüglich Spezifität und Sensitivität überzeugen [Glas et al. 2003].

Proteomics und neue Urinmarker einerseits, sowie die Möglichkeit, die Treffsicherheit der Zystoskopie durch PDD zu erhöhen, stellen viel versprechende Ansätze zur Diagnoseverbesserung dar. Eine ausreichende Validierung in prospektiven und randomisierten Studien, und somit auch die Übernahme solcher Verfahren in die klinische Routine, steht noch aus.

Die Rolle des Ausscheidungsurogrammes in der Diagnostik von Harnblasen-, Harnleiter-, und Nierenbeckentumoren wurde eingangs schon erwähnt. Es ist überdies möglich Blasentumoren, bei gefüllter Blase durch perkutane Sonographie zu detektieren.

Weitere wichtige bildgebende Verfahren stellen die Computertomographie (CT) und das Magnetresonanztomogramm (MRT) dar. Besonders in der Fragestellung nach der lokalen Tumorausbreitung und dem Vorliegen verdächtiger Lymphknoten eignet sich der Einsatz dieser Verfahren, wobei das MRT dem CT nur geringfügig Überlegen ist [Hautmann 2001].

Im Rahmen von Staginguntersuchungen dienen weiterhin die Röntgenuntersuchung des Thorax, eine Sonographie des Oberbauchs sowie eine Knochenszintigraphie der gezielten Metastasensuche [Hautmann 2001].

1.7 TUMOREN DES OBEREN HARNTRAKTES

Mit einem Anteil von nur ca. 5-10% an den malignen Tumoren der ableitenden Harnwege, sind Tumoren des oberen Harntraktes selten [Tawfik und Bagley 1997].

Auch hier stellt das Urothelkarzinom die bei weitem häufigste Tumorentität dar. Das Nierenbeckenkelchsystem ist dabei doppelt so häufig betroffen wie der Harnleiter.

Bilaterale Tumoren werden in 5% der Fälle beobachtet [Mazeman 1976; Hauser und Studer 2001].

Begleitende Blasentumoren treten bei einem Drittel der Patienten ohne Blasentumoranamnese auf [Charbit et al. 1991; Keeley et al. 1997].

Nach einem initialen Harnblasenkarzinom entstehen in bis zu 13% der Fälle Tumoren des oberen Harntraktes, wahrscheinlich auf Grund einer vermehrten Karzinogenexpression [Rübben 2001].

Die Frage nach dem geringen Verhältnis von Nierenbecken und Harnleitertumoren zu Blasentumoren ist derzeit nicht abschließend geklärt. Eine vergleichsweise kurze Expositionsdauer, das Vorliegen hydrolysierender Enzyme und die geringere Oberfläche dienen als Erklärungsmodelle, die Inzidenz entspricht etwa dem Anteil der Oberfläche des Urothels [Rübben 2001].

Die verschiedenen ätiologischen Faktoren wie z. B. die bereits beim Urothelkarzinom der Harnblase beschriebene Exposition mit chemischen Kanzerogenen, schlagen sich sowohl in der Inzidenzrate, als auch im Geschlechterverhältnis nieder. Die Relation der Erkrankungshäufigkeit von Männern zu Frauen beträgt etwa 2:1. Ein Unterschied in der Inzidenz von rechts zu links besteht nicht [Rübben 2001].

Das derzeitige Wissen um den natürlichen Verlauf der Urothelkarzinome des Nierenbeckens und des Ureters entstammt vornehmlich retrospektiven Beobachtungen kleiner Patientenkollektive. Plattenepithelkarzinome und auch andere nicht-urotheliale Tumoren treten auch im oberen Harntrakt nur äußerst selten auf. Mit hoher Wahrscheinlichkeit sind die späte Diagnose durch Symptomarmut, sowie das geringe Ansprechen auf systemische Therapie ursächlich für die schlechte Prognose dieser Tumorentitäten [Busby et al. 2006].

Tabelle 8 beschreibt die klinische Klassifikation der Nierenbecken- und Harnleitertumoren.

Tabelle 8

TNM Klassifikation der Nierenbecken- und Harnleiterkarzinome [Wittekind und Meyer 2002]	
<hr/>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Papilläres, nicht invasives Karzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Muskulatur
T3	Tumor infiltriert jenseits der Muskulatur in periurethrales oder peripelvines Fettgewebe oder Nierenparenchym
T4	Tumor infiltriert Nachbarorgane oder durch die Niere in das perirenale Fettgewebe
N0	Kein Anhalt für LK-Metastasen
N1	Metastase in solitären Lymphknoten <= 2cm
N2	Metastase in solitärem Lymphknoten >2cm oder <=5cm oder in multiplen LK
N3	Metastasen >5cm
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Die ätiologischen und pathogenetischen Konzepte entsprechen denen der nicht- urothelialen Tumoren der Harnblase. Chronische Irritation durch Infektion oder Steine können beispielsweise eine plattenepitheliale Metaplasie induzieren.

Nativ et al. beobachteten 46 Patienten mit primärem Plattenepithelkarzinom des oberen Harntraktes retrospektiv, welche über einen Zeitraum von 44 Jahren diagnostiziert wurden. Die Autoren betonen das individuelle biologische Verhalten des SCC im Vergleich zum Urothelkarzinom. Die Prognose der Patienten erwies sich therapieunabhängig als ungünstig, mit einer ermittelten Überlebensrate von 22% nach 24 Monaten [Nativ et al. 1991].

Standardtherapie bei Karzinomen des oberen Harntraktes ist die Nephroureterektomie [Tawfik und Bagley 1997; Hauser und Studer 2001; Johnson und Grasso 2005]. Sie umfasst die Nephrektomie, Ureterektomie und Exzision des intramuralen Harnleiters einschließlich Ostium und erfolgt zumeist über einen lumbalen Zugang [Hauser und Studer 2001]. Für die Nephroureterektomie konnten 5-JÜR von 90-95% bei pTa/pT1-TCC, 85% bei pT2/pT3- und 38% bei pT4-Tumoren beobachtet werden [Mufti et al. 1989].

Bei Verdacht auf eine Neoplasie des oberen Harntraktes sollte zunächst eine diagnostische Ureteroskopie durchgeführt und eine Gewebebiopsie zur histopathologischen Aufarbeitung genommen werden. Bildgebende Verfahren ermöglichen den Ausschluss des Vorliegens eines metastasierten Tumorstadiums.

Die Wichtigkeit der Ureteroskopie wird durch die Tatsache betont, dass über 50% der Urothelkarzinome der oberen Harnwege niedriggradige Neoplasien sind und die Urinzytologie in diesen Fällen oft negativ ausfällt [Johnson et al. 2005; Johnson und Grasso 2005].

Die technische Weiterentwicklung im Bereich der urologischen Endoskopie erlaubt mittlerweile Zugang zum gesamten oberen Harntrakt. Durch Ho:YAG und Nd:YAG-Laser ist heute die Behandlung auch größerer Tumoren der oberen Harnwege möglich [Tawfik und Bagley 1997; Johnson und Grasso 2005].

Beim offenen, organerhaltenden Zugang zum Nierenbecken besteht insbesondere das Risiko der Implantationsmetastasierung durch Tumorzellverschleppung. Die ipsilateralen Rezidivraten bei lokaler Resektion des Nierenbeckens sind mit bis zu 65% hoch [Hauser und Studer 2001].

Indikationen für die organerhaltende Therapie stellen Tumor in Einzelniere, bilaterale Tumoren, zu erwartende dialysepflichtige Niereninsuffizienz und erhöhtes Operationsrisiko bei offenem chirurgischem Vorgehen dar [Hauser und Studer 2001; Johnson und Grasso 2005].

Der Einsatz ureteroskopischer Techniken bei Patienten ohne oben genannte Indikationen ist hauptsächlich vom Vorliegen eines niedriggradigen Tumors bei Erstmanifestation abhängig zu machen. Bei hochgradigen Läsionen ist ein endoskopischer Eingriff eher palliativ und nur selten kurativ [Hauser und Studer 2001; Johnson und Grasso 2005].

Mitomycin C wird derzeit post-ureteroskopisch als adjuvantes, topisches Chemotherapeutikum bei Patienten mit synchronen oder metachronen Tumoren, Tumorrezidiven und Komponenten von Cis oder höhergradigen Läsionen angewandt [Keeley und Bagley 1997]. Hierbei erfolgt die Applikation des Medikaments als antegrade Instillation über ein Nephrostoma oder retrograd über eine Ureterschiene.

Ein ureterorenoskopisches Vorgehen bei Tumoren des oberen Harntraktes erfordert wegen des Risikos eines urothelialen Rezidivs eine lebenslange endoskopische Nachbeobachtung [Johnson und Grasso 2005].

2. MATERIAL UND METHODEN

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beruhen auf Krankenakten und Untersuchungsbefunden von 53 Patienten, welche im Zeitraum von 1989 bis 2004 in der Klinik für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Marburg operiert wurden.

Der gewählte Beobachtungszeitraum ergibt sich in erster Linie aus der Verfügbarkeit der Patientenakten im Zentralarchiv des Klinikums, sowie der Möglichkeit des Follow Up bei niedergelassenen Urologen im Raum Marburg.

Anhand von Diagnoselisten des Institutes für Pathologie des Marburger Universitätsklinikums wurden zunächst Patienten identifiziert, deren histologische Befunde ein Plattenepithelkarzinom, bzw. einen Misch tumor mit plattenepithelialer oder plattenepithelartiger Differenzierung mit Lokalisation in den ableitenden Harnwegen aufzuweisen hatten.

Im ersten Arbeitsabschnitt wurden die archivierten Patientenakten der betroffenen Patienten eingesehen. Festgehalten wurden persönliche Daten wie Name, Wohnort, Geburtsdatum, Geschlecht sowie die betreuenden Hausärzte und niedergelassenen Urologen. Weiterhin stellte man das Datum der Erstdiagnose nebst Histologie und Tumorgrading und Staging nach dem UICC-Schema fest.

Therapie, postoperative Histologie, Grading und Staging, sowie Verlauf konnten im Übrigen ermittelt werden.

Die Durchsicht der prä- und postoperativen Histologiebefunde ermöglichte den Ausschluss derjenigen Patienten, welche nicht an einem Plattenepithelkarzinom der Harnblase, des Ureters oder des Nierenbeckens erkrankt waren.

Patienten mit ins Urogenitalsystem metastasierten plattenepithelialen Tumoren oder invasiven Plattenepithelkarzinomen mit Ursprung in benachbarten Geweben, wie z.B. der Cervix uteri, wurden aus dem Patientengut eliminiert.

Es verblieben 40 Patienten mit reinen Plattenepithelkarzinomen der ableitenden Harnwege und 13 Patienten mit Urothelkarzinomen und SCC-Differenzierung für ein Follow-Up.

Hier wurden neben den Krankenhausblättern auch Fremdbefunde berücksichtigt.

Die betreuenden Hausärzte und niedergelassenen Urologen wurden teilweise persönlich aufgesucht und um Akteneinsicht gebeten, teilweise schriftlich befragt.

Es wurde der postoperative ambulante Verlauf anhand der Befunde der urologisch-onkologischen Nachsorge erhoben, sowie gegebenenfalls das Sterbedatum der Patienten und die Assoziation des Todes zur Tumorerkrankung ermittelt. Bei Bedarf wurden Sterbedaten über Melderegisterauszüge der Einwohnermeldeämter erhoben und ergänzt.

Die durchgeführte Überlebenszeitanalyse erfolgte nach der Kaplan-Meier-Methode [Kaplan und Meier 1958].

3. ERGEBNISSE

40 Patienten, bei welchen im Zeitraum von 30.5.1989 bis 30.09.2004 ein primäres, reines Plattenepithelkarzinom der ableitenden Harnwege festgestellt werden konnte, sowie 13 Patienten mit TCC/SCC-Tumordifferenzierung der Harnblase wurden im Therapie- und Krankheitsverlauf verfolgt.

Insgesamt wurden im oben genannten Zeitraum 1573 Fälle von malignen Harnblasenneoplasien und 130 Fälle von bösartigen Tumoren des Nierenbeckens in unserer Klinik operativ versorgt. Ein muskelinvasives Tumorstadium wurde bei 421 der 1573 Blasenkarzinompräparate festgestellt. Damit beträgt der Anteil an muskelinvasiven Harnblasentumoren 26,8 %. Der prozentuale Anteil reiner Plattenepithelkarzinome der Harnblase beträgt in unserem Patientengut (31/1573) 2%, für Plattenepithelkarzinome des Nierenbeckens 6,9% (9/130). Der Anteil an Tumoren $\geq pT2$ liegt bei den Nierenbeckentumoren mit 68% (88/130) deutlich höher, im Vergleich zu den Harnblasentumoren.

Letzter Zeitpunkt des Follow-UP war der 1.11.2005. Die Lokalisation betreffend, eindeutig primäre und histologisch reine Plattenepithelkarzinome des Ureters kamen im Beobachtungszeitraum nicht vor.

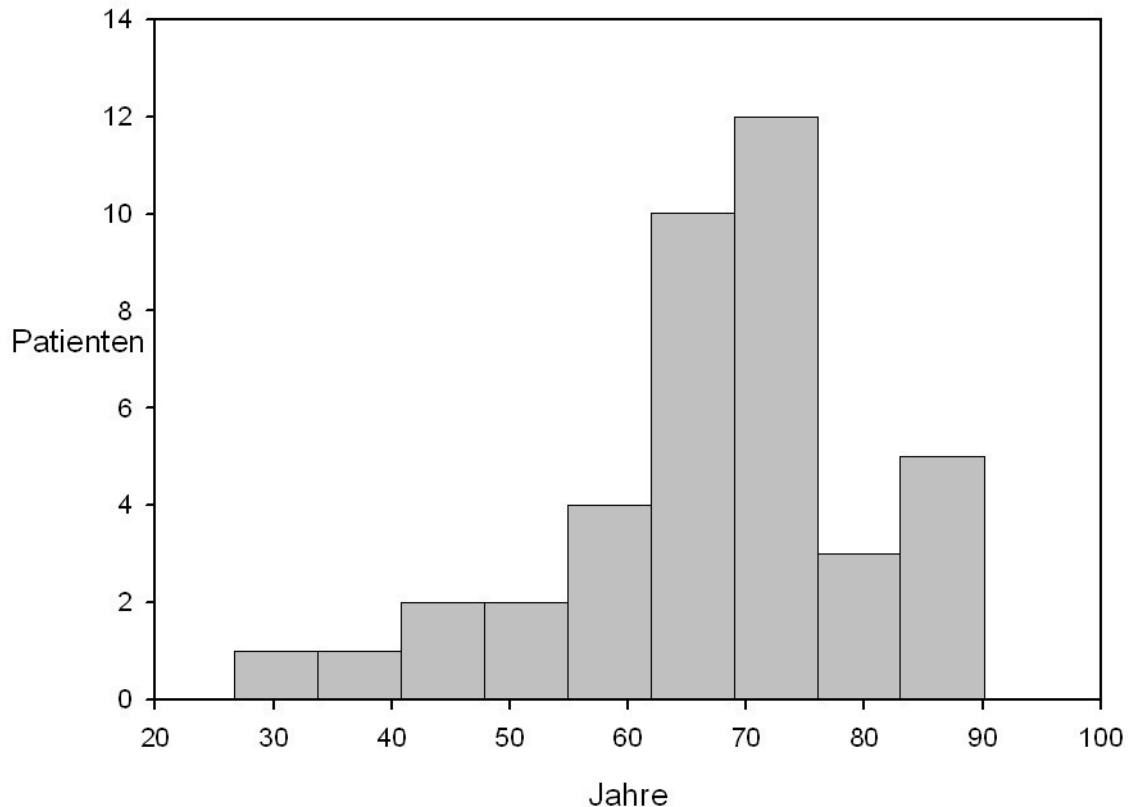
3.1 EPIDEMIOLOGIE UND HISTOPATHOLOGIE

Bei den am reinen Plattenepithelkarzinom erkrankten Personen, handelt es sich um 26 (65%) Männer und 14 (35%) Frauen, entsprechend einem Geschlechterverhältnis von etwa 1,9 : 1.

Hinsichtlich der Altersverteilung fand sich ein Gipfel des Auftretens im letzten Viertel des sechsten und beginnenden siebten Lebensjahrzehnts (Abbildung 6, Altersverteilung).

Abbildung 6 : Altersverteilung bei Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom ableitender Harnwege.

Histogramm - Altersverteilung bei Erstdiagnose SCC



Das geschlechtsunabhängige durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 67,22 Jahren, das mediane Erkrankungsalter beträgt 70,08 Jahre.

Betrachtet man die Altersverteilung geschlechtsspezifisch, so findet man bei weiblichen Erkrankten ein durchschnittliches Alter bei Erstdiagnose von 66,44 Jahren, der Median beträgt hier 68,26. Bei männlichen Patienten mit SCC der ableitenden Harnwege betragen die Werte 67,64 beim Durchschnittsalter und 70,08 für das mediane Erkrankungsalter.

Sowohl der jüngste, als auch der älteste Patient waren weiblich. Das Alter bei Erstdiagnose betrug 26,67, beziehungsweise 90,09 Jahre (Tabelle 9).

Bei der Betrachtung des medianen und mittleren Erkrankungsalters Im Vergleich zum reinen Plattenepithelkarzinom zeigen die Urothelkarzinome mit Plattenepitheldifferenzierung ähnliche Resultate. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 66,24- der Mittelwert 68,88 Jahre.

Tabelle 9

	Alle (n=40)	Männlich (n=26)	Weiblich (n=14)
Mittleres Alter bei Erstdiagnose	67,22	67,64	66,44
Medianes Alter bei Erstdiagnose	70,08	70,08	68,26
Alter min	26,67	41,17	26,67
Alter max	90,09	85,01	90,09

Bei 42 der 53 (79%) beobachteten Patienten manifestierte sich der Tumor mit Primärlokalisation in der Harnblase. Die verbleibenden 11 (21%) SCC-Patienten wiesen eine Neoplasie im Nierenbecken auf.

Bezüglich der Stadieneinteilung ist zu bemerken, dass unter 50 OP-Präparaten, bei denen ein histopathologisches T-Staging durchgeführt werden konnte, keine oberflächliche Läsion auftrat.

Nur etwa ein Viertel der Plattenepithelkarzinome lag im Stadium pT2 vor, über 70% der Karzinome wurden als pT3 oder pT4 gestaged.

Mit einem Anteil von über 50% diagnostizierte man postoperativ ein pathologisches Stadium T3.

Tabelle 10 gibt die Verteilung der postoperativen Tumorstadien wieder. Betrachtet man die Einteilung getrennt nach Lokalisation im Nierenbecken oder Harnblase, ergibt sich ein Verteilungsmuster, welches für Nierenbeckentumore einen geringeren Anteil an T2-gestageten Tumoren darstellt.

Dies ist möglicherweise verursacht durch die späte Diagnosestellung dieser oftmals an Frühsymptomen armen Karzinome.

Die Tatsache, dass alle, auf die Lamina propria begrenzten Tumoren pT1, als urothelial/plattenepitheliale Mischtumoren imponierten, ist besonders erwähnenswert.

Tabelle 10 : Histopathologisches Tumorstaging, Verteilung nach Tumorlokalisation

	Harnblase	Nierenbecken	Alle
pTa	0	0	0
pT1	3 (7%)	1 (9%)	4* (8%)
pT2	7 (17%)	1 (9%)	8 (15%)
pT3	21 (50%)	6 (55%)	27 (51%)
pT4	9 (21%)	2 (18%)	11 (21%)
Unbek.	2 (5%)	1 (9%)	3 (6%)

* nur TCC/SCC Differenzierung

Hinsichtlich des Tumordifferenzierungsgrades ergab die Zusammenfassung der Pathologieberichte eine deutliche Tendenz zu schlecht differenzierten Karzinomen. Ein Grading G3 wurde bei 60% der beobachteten Plattenepithelkarzinome vorgenommen. Sowohl bei Primärlokalisation in der Harnblase, als auch bei Nierenbeckentumoren ist dieser Differenzierungsgrad am häufigsten.

Gut differenzierte Tumoren (G1) traten mit einem Anteil von 4% nur selten auf (Tabelle 11).

Tabelle 11: Tumorgrading der Plattenepithelkarzinome

	Harnblase	Nierenbecken	Alle
G1	1 (2%)	1 (9%)	2 (4%)
G2	16 (38%)	2 (18%)	18 (34%)
G3	25 (60%)	7 (64%)	32 (60%)
?	0	1 (9%)	1 (2%)

Positive Lymphknoten konnten bei 11 von 42 (26%) Patienten mit Primärtumorklokalisation in der Harnblase detektiert werden. Alle Lymphknotenbefunde zeigten zum Diagnosezeitpunkt ein Stadium N2, entsprechend einer solitären Lymphknotenmetastase größer 2cm und kleiner 5cm in ihrer größten Ausdehnung bzw. multiplen Lymphknoten (siehe Tab. 2, S.18).

Lymphknotenmetastasen konnten bei keinem Patienten mit Tumorlokalisation im Nierenbecken festgestellt werden.

Die Lymphknotenmetastasierung trat über alle Tumorstadien hinweg auf, wobei ein Stadium kleiner pT3 nur bei 2 von 11 Patienten beobachtet wurde.

Eine Fernmetastasierung lag nur bei 3 Patienten mit primärem Plattenepithelkarzinom der Harnblase vor. Zwei dieser Patienten wiesen ein postoperatives TNM-Stadium pT2a pN2 M1 G3-4 bzw. pT4a pN2 M1 G3 auf, der verbleibende Patient konnte keiner definitiven Therapie mehr zugeführt werden, so dass keine postoperative TNM-Klassifikation erfolgte.

3.2 THERAPIE

3.2.1 HARNBLASENKARZINOME

Bei den Behandlungsmodalitäten der Harnblasen-SCC wurde in der überwiegenden Zahl der Fälle eine radikale Zystektomie durchgeführt. Die radikale Zystektomie wurde bei einigen Patienten durch eine einseitige Nephroureterektomie ergänzt.

Weiterhin konnten drei der zystektomierten Patienten zusätzlich adjuvant mit einer Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie behandelt werden.

Eine transurethrale Tumoresektion als definitive Therapie wurde bei 5 Patienten durchgeführt. Ein Patient wurde einer Blasenteilresektion unterzogen (Tabelle 12). Eine 76jährige Patientin im Stadium pT1G2 erhielt eine Instillationstherapie mit BCG. Transurethrale Resektionen und Blasenteilresektion wurden in den beschriebenen Fällen, auf Grund eines reduzierten Allgemeinzustandes der Patienten, einer radikalen Zystektomie vorgezogen. Gleiches gilt für die Instillationstherapie.

Als adjuvante Therapiemassnahmen kamen eine Chemotherapie mit 2 Zyklen Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin und Cisplatin (MVEC), 3 Zyklen Methotrexat/Cisplatin sowie eine Behandlung mit 2 Zyklen Cisplatin plus 40 Gy HD-Strahlentherapie zum Einsatz.

Tabelle 12 fasst die Behandlungsmodalitäten bei reinen Plattenepithelkarzinomen und Urothelkarzinomen mit SCC-Differenzierung zusammen.

Tabelle 12 : Behandlungsmodalitäten beim primären Plattenepithelkarzinom der Harnblase

Behandlungsmodalität	
Radikale Zystektomie	31 (73,8%)
Radikale Zystektomie + Chemotherapie	3 (7,1%)
Radikale Zystektomie + Strahlentherapie	1 (2,4%)
Blasenteilresektion	1 (2,4%)
TUR-Blase	5 (12%)
BCG-Instillation	1 (2,4%)
<i>n=</i>	42

3.2.2 NIERENBECKENKARZINOME

Bei den Patienten mit Tumor-Primärlokalisierung im Nierenbecken wurden ausschließlich Nephrektomien und Nephroureterektomien vorgenommen.

Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass bis etwa zu Beginn der neunziger Jahre, Nephrektomie und Ureterektomie gestaged, d.h. in zwei separaten Eingriffen und im zeitlichen Intervall durchgeführt wurden. Ein derartiger, zweizeitiger Eingriff wurde bei 3 der beobachteten Patienten vorgenommen.

Des Weiteren wurden bei einem Patienten mit beckenzystischer Verschmelzungsniere und einem Patienten in palliativer Behandlungssituation Nephrektomien vorgenommen.

Die verbleibenden 4 Patienten wurden mit einer Nephroureterektomie und Blasenmanschette bzw. Blasenteilresektion versorgt.

2 von 11 Patienten mit Karzinomen des Nierenbeckens erhielten eine adjuvante Therapie in Form von kombinierter Radiochemotherapie oder postoperativer Radiatio (Tabelle 13).

Die Radiochemotherapie des betroffenen Patienten mit einem Nierenbeckentumor erfolgte mit 5 Zyklen 5-FU und Mitomycin, sowie einer Strahlenapplikation von 45 Gy HD. Die adjuvante Radiatio des Nephrektomie-Patienten erfolgte mit einer Herddosis von 40 Gray.

Tabelle 13 : Behandlungsmodalitäten beim primären Plattenepithelkarzinom des Nierenbeckens

Behandlungsmodalität	SCC	SCC/TCC	Gesamt
Nephroureterektomie	7	2	9 (82%)
+ <i>Blasenteilresektion</i>	(1)		
+ <i>adjuvante Radiochemotherapie</i>	(1)		
Nephrektomie	2	-	2 (18%)
+ <i>postoperative Radiatio</i>	(1)	-	
<i>n=</i>			11

3.3 ÜBERLEBEN

3.3.1 HARNBLASENKARZINOME

Für alle 42 der nachbeobachteten Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und plattenepithelartigen Karzinomen der Harnblase konnten Informationen bezüglich des Überlebens ermittelt werden. Bei 8 Patienten konnte keine Aussage bezüglich der Frage des tumorassoziierten Todes getroffen werden. Eine Todesursache, welche nicht im Bezug zur Krebserkrankung stand, wurde bei 5 Patienten festgestellt.

Ein Patient verstarb komplikationsbedingt perioperativ, 12 Tage nach erfolgter radikaler Zystektomie.

Für 22 Patienten (52,3%) konnte ein tumorassoziierter Tod nachgewiesen werden.

Zum Follow-Up Zeitpunkt waren noch 8 Patienten am Leben, alle befanden sich im Stadium der kompletten Remission, dabei betrug das Überleben bislang durchschnittlich 86 Monate (14,84 – 167,98).

Tabelle 14 gibt eine Synopsis über das todesursachenspezifische Überleben.

Tabelle 14: Überlebensziffern in Abhängigkeit der Todesursache

	SCC	SCC/TCC	Gesamt	MW	Median	
Tumorassoziiert	15 (48,4%)	7 (64%)	22 (52,3%)	13,89 Monate	7,45 Monate	(2,8 - 90,61)
Nicht tumorassoziiert	3 (9,7%)	-	3 (7,1%)	46,68 Monate	46,37 Monate	(18,82 - 75,17)
Überlebende	6 (19,4%)	2 (18%)	8 (19%)	86,0 Monate	54,69 Monate	(14,84 - 192)
Perioperativ verstorben	1 (3,2%)	-	1 (2,4%)	-	-	-
Unbekannt	6 (19,4%)	2 (18%)	8 (19%)	17,76 Monate	12,71 Monate	(2,98 - 53,16)

Die Überlebenszeitanalyse ergab sowohl für das reine Plattenepithelkarzinom, als auch für Urothelkarzinome mit Plattenepitheldifferenzierung vergleichbare Überlebensraten. Die mischdifferenzierten Tumoren weisen zwar etwas bessere Ein- und Zweijahresüberlebensraten, jedoch keine günstigere Langzeitprognose auf.

Tabelle 15, (S.45) veranschaulicht die Überlebensraten der Tumorentitäten einzeln und zusammengefasst.

Abbildung 7 stellt das Resultat der Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben und tumorspezifische Überleben für alle 42 nachbeobachteten Patienten mit Primärtumoren der Harnblase dar.

Die Fünfjahres-Gesamtüberlebenstrategie beträgt 26%, die tumorspezifische 5-JÜR 46%.

Abbildung 7: Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben bei Tumorlokalisation in der Harnblase (n=42)

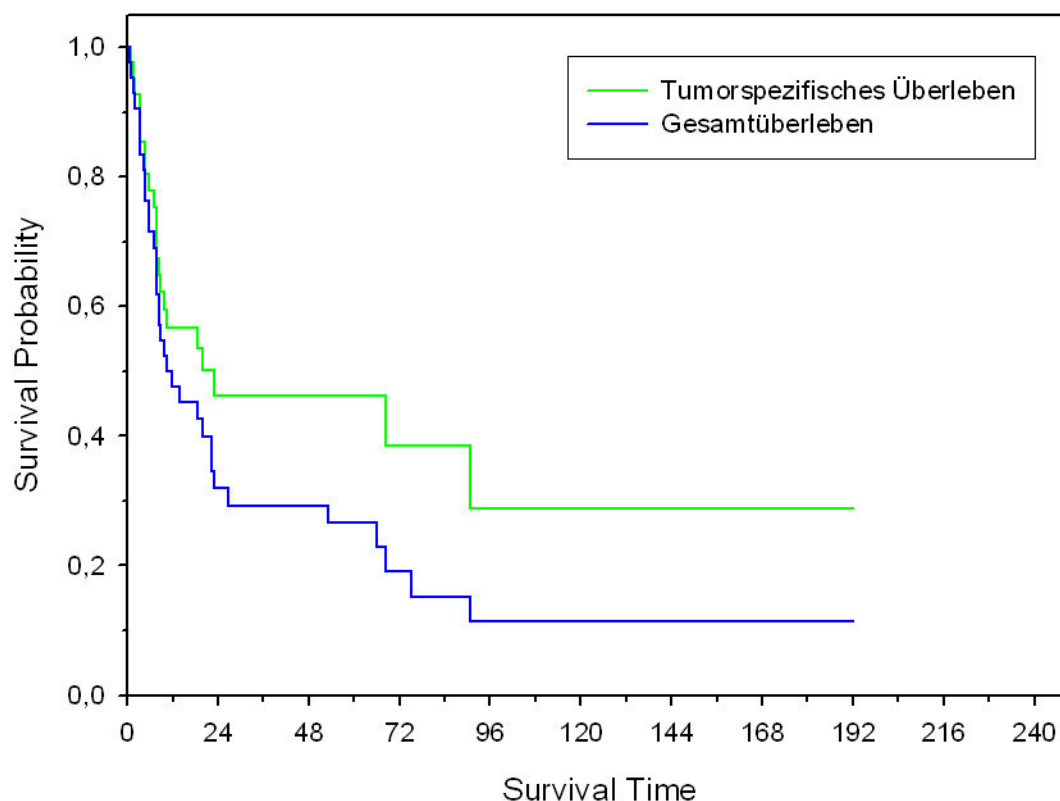


Tabelle 15: Überlebensraten beim Harnblasenkarzinom

	Reines SCC	SCC/TCC	Gesamt (tumorspez.)
1-JÜR	45%	54%	48% (56%)
2-JÜR	31%	37%	32% (46%)
5-JÜR	26%	27%	26% (46%)
Median	10,5 Monate	19,9 Monate	11,13 Monate
n=	31	11	42

Von Interesse ist weiterhin der Einfluss der histopathologischen Faktoren auf das Überleben im beobachteten Patientenkollektiv. Tabelle 16 zeigt den T-stadienabhängigen Verlauf für definitiv als pT2, pT3 und pT4 gestagte Harnblasentumoren. 3 Patienten, welche aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes weder operativen, noch adjuvanten Therapiemaßnahmen zugeführt werden konnten, wurden bei der Berechnung ausgeschlossen.

Tabelle 16: Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium, tumorspezifisches Überleben in Klammern

T-Stadium	n	1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR	Medianes Überleben
pT2	8	50%	50% (60%)	50% (60%)	42,85
pT3	20	55%	30% (55%)	30% (55%)	16,19
pT4	9	33%	33% (22%)	11% (22%)	7,68

Man erhält eine Einjahresüberlebensrate von 50% bei Tumoren im Stadium pT2. Für pT3-Tumore liegt die 1-JÜR bei 55%. Mit 33% liegt das Einjahresüberleben der pT4 Tumoren deutlich niedriger.

Die Zwei- und Fünfjahresüberlebensraten geben den relativ höheren Anteil der pT2 bzw. pT3 gestagten Tumoren bei den Langzeitüberlebenden wieder.

Wie schon Abbildung 7 (S.44) zeigt, endet der steile Abfall der Überlebensraten nach 24 Monaten und geht in eine Plateauphase über.

Dies dokumentiert sich ebenfalls in den konstanten tumorspezifischen Zwei- und Fünfjahresüberlebensraten der mit pT2 und pT3 klassifizierten Tumoren.

Patienten, welche diesen Zeitraum überlebt haben könnten als geheilt betrachtet werden.

Zu beachten sind weiterhin zwei Patienten im Patientenkollektiv mit Harnblasenkarzinomen im Stadium pT1. Beide Karzinome zeigten histologisch Urothelkarzinome mit plattenepithelartiger Differenzierung.

Tabelle 17 fasst Therapie und Verlauf der beiden Patienten zusammen.

Tabelle 17

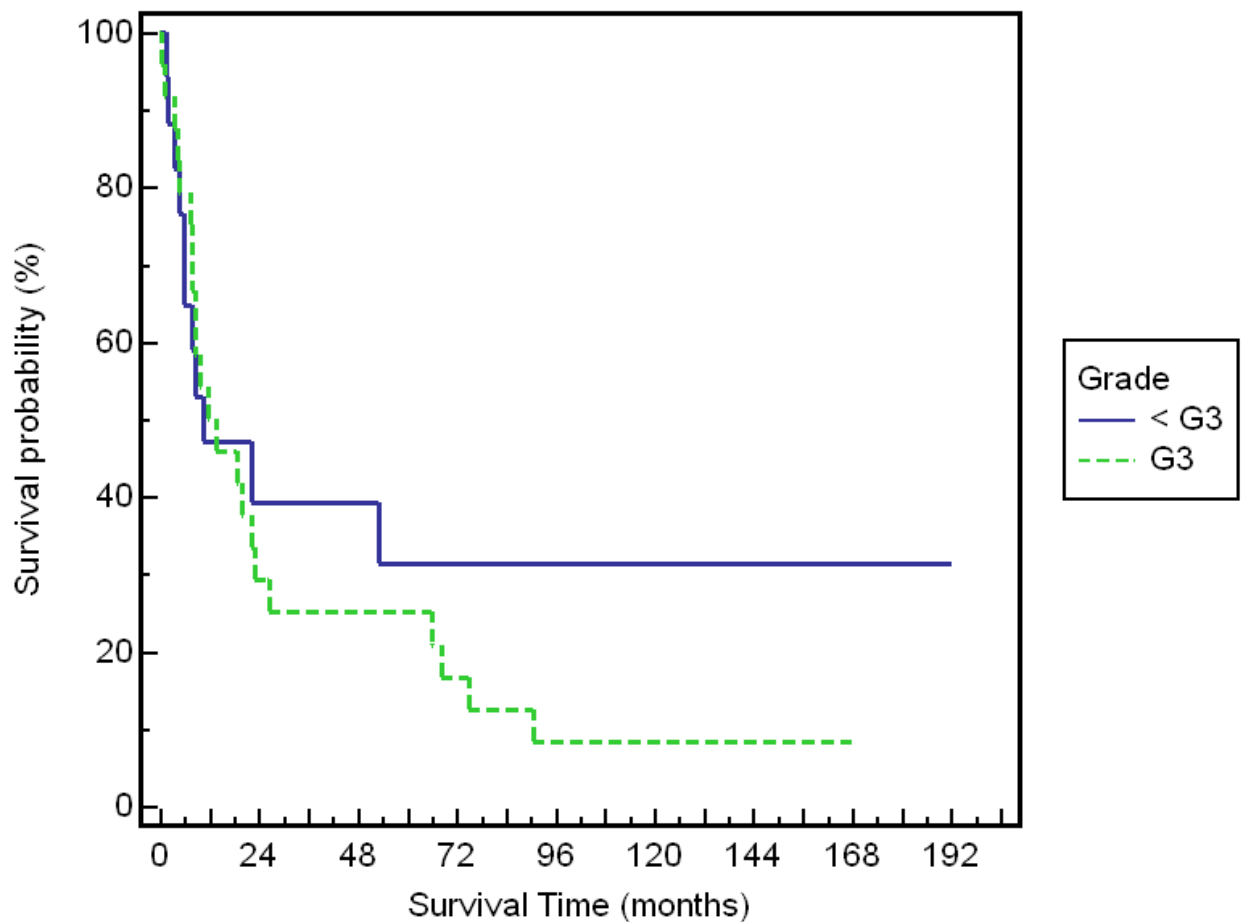
Patient	UICC	Therapie	TTD (Monate)	Verlauf
w, 76,5j	mind. pT1 G2	BCG-Instillation	68,3	CR
w, 75,1j	pT1 G3	Zystektomie	53,2	pulmonales Rezidiv

Die prognostische Aussagekraft des zweiten wichtigen histopathologischen Merkmals, des Tumorgradings, wurde ebenfalls anhand einer vergleichenden Überlebenszeitanalyse durchgeführt. Hierbei wurden diejenigen Tumoren, welche ein Grading niedriger als G3 erhalten hatten (n=17) mit Tumoren höheren Gradings (G3, G3-4, n=24), hinsichtlich des Überlebens verglichen.

Wie Abbildung 8 auf S.47 zeigt, stellt das Tumorgrading, aufgrund des indifferenten Kurvenverlaufs innerhalb der ersten 24 Monate, kein eindeutiges Diskriminierungsmerkmal im Bezug auf die Prognose der Patienten dar.

Zudem erhält man für Tumoren kleiner G3 eine, mit 10,53 Monaten geringere mediane Überlebensrate, im Vergleich zu den schlecht differenzierten Karzinomen größer oder gleich G3, mit einem medianen Überleben von 12,7 Monaten.

Abbildung 8: Überlebenskurven, aufgeteilt nach histopathologischem Grading (< G3 n=17, G3 n=24)

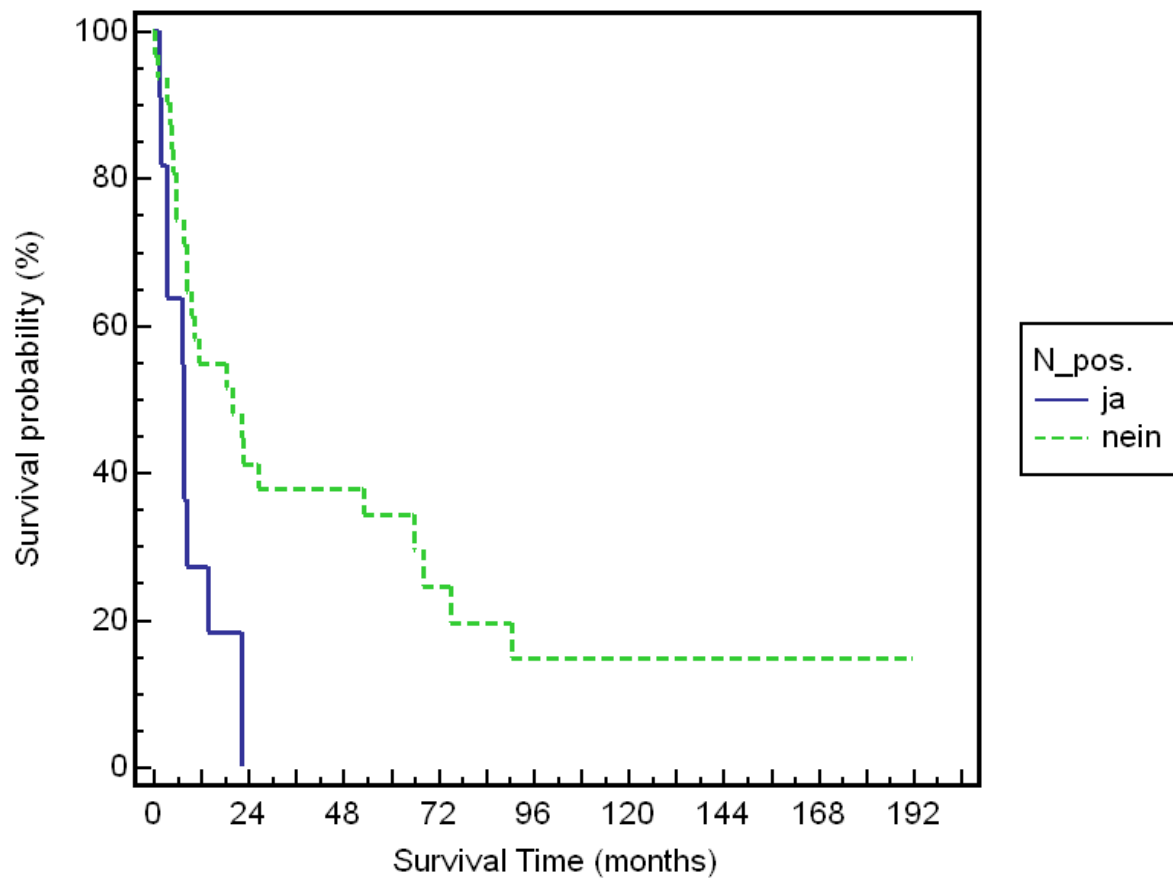


Bei vorliegenden Lymphknotenmetastasen beträgt das mediane Überleben der Harnblasenkarzinompatienten 7,65 Monate, bei negativem Lymphknotenstatus 19,97 Monate.

Abbildung 9 (S.48) zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die in unserem Kollektiv beobachteten Patienten, abhängig vom Lymphknotenstatus.

Die Einschränkung des Langzeitüberlebens Lymphknoten-positiver Patienten wird besonders deutlich veranschaulicht. Kein Patient im nodal positiven histopathologischen Stadium (n=11) überlebte 24 Monate.

Abbildung 9 : Plattenepithelkarzinome der Harnblase mit- und ohne positiven Lymphknotenstatus (n=11, n=31)



Bei der Betrachtung des Überlebens in Abhängigkeit von der gewählten Therapieform ist das vergleichsweise geringe Überleben bei der Behandlung mit transurethraler Resektion (3,2 bis 8,7 Monate) sicherlich mit der Tatsache in Verbindung zu bringen, dass hier bei den betroffenen Patienten eine palliative Behandlungssituation mit schlechtem Allgemeinzustand und/oder lokal weit fortgeschrittenem Tumorwachstum vorlag.

Ein Patient, welcher mit einer adjuvanten Chemotherapie in Form von 2 Zyklen MVEC therapiert wurde, konnte trotz eines postoperativen Tumorstadiums pT4(a) N0 M0 G3 kuriert werden und erreichte ein Follow-Up von 66,1 Monaten.

Bei radikaler Zystektomie als alleiniger Therapie beträgt das mediane Überleben 15,46 Monate (Tabelle 18).

Sowohl die Blasenteilresektion, als auch adjuvante Strahlentherapie konnten bei den so behandelten Patienten keinen günstigen Verlauf induzieren. Die BCG-Instillation führte bei einer Patientin im Stadium pT1 G2 zu einem Überleben von 53,2 Monaten.

Tabelle 18

n	Behandlungsmodalität	Überleben (Monate)
31	Radikale Zystektomie	Median 15,46
1	Radikale Zystektomie + Chemotherapie (Cisplatin)+ Radiatio	8,63
1	Radikale Zystektomie + Chemotherapie (MVEC)	66,1
1	Radikale Zystektomie + Chemotherapie (MC)	19,9
1	Radikale Zystektomie + Radiatio	9,65
1	BCG-Instillation	53,16
1	Blasenteilresektion	1,14
5	TUR-Blase	3,2 – 8,6

Für das Überleben bei radikaler Zystektomie als Primärtherapie errechnet man eine 1JÜR von 57%, eine 2-JÜR von 41% und eine Fünfjahresüberlebensrate von 36%.

Die tumorspezifische Überlebensrate für das Patientenkollektiv betrug nach fünf Jahren 56%.

3.3.2 NIERENBECKENKARZINOME

11 Patienten mit Nierenbeckenkarzinomen, darunter 2 mit Urothelkarzinomen und SCC-Differenzierung wurden im postoperativen Verlauf nachbeobachtet.

Die Überlebensziffern werden durch Tabelle 19 veranschaulicht.

Das mediane Gesamtüberleben ist mit 7,25 Monaten schlechter als beim Harnblasenkarzinom. Gleiches gilt für die errechneten Überlebensraten.

Die tumorspezifische 5-JÜR liegt bei 30%. Zu berücksichtigen ist hier allerdings auch die geringe Anzahl an Tumoren mit einem Tumorstadium kleiner als pT3.

Tabelle 19: Überlebensziffern bei Primärtumoren des Nierenbeckens (n=11)

1-JÜR	2-JÜR	5-JÜR (tumorspez.)	Medianes Überleben
27%	18%	18% (30%)	7,25 Monate

Tabelle 20 (S.51) listet Tumorstadien, Behandlungsmodalitäten und Verlauf bei Patienten mit primärer Tumorlokalisation im Nierenbecken auf.

Die adjuvante Radiochemotherapie mit 5 Zyklen 5-FU + Mitomycin + 45GyHD konnte bei einem pT3G3-Patienten zu einer kompletten Remission und einem Überleben von 87 Monaten bis zum Follow-Up-Zeitpunkt führen.

Zu beachten ist weiterhin die trotz Rezidiv günstige Prognose mit kompletter Remission eines Patienten mit reinem Plattenepithelkarzinom im Stadium pT2G3.

Tabelle 20

Pat	TNM	Behandlungsmodalität	Verlauf	Überleben
♀	pT4N0M0G3	Nephroureterektomie	PROG	4,1 Mon.
♂	pT4NXMXG3	Nephroureterektomie	PROG	10,4 Mon.
♂	pT3N0MXG3	Nephroureterektomie + Radiochemotherapie	CR	87 Mon.*
♂	pT2N0MXG3	Nephroureterektomie + Blasenteilresektion	Rezidiv/CR	164 Mon.*
♂	pT3NXM0G3	Nephrektomie/ Ureterektomie (gestaged)	PROG	7,3 Mon.
♂	pT3N0M0G2	Nephrektomie/ Ureterektomie (gestaged)	PROG	2,9 Mon.
♂	pT3N0M0G3	Nephrektomie/ Ureterektomie + adjuvante Radiatio (40GyHD)	PROG	7,4 Mon.
♂	pT3NXMXG3	Nephrektomie (palliativ)	PROG	5,9 Mon.
♀	pT3N0M0G2	Nephrektomie (bei beckendystropher Kuchenniere)	CR	19 Mon.†
♂	pT3N0M0G3 (TCC/SCC)	Nephroureterektomie	PROG	1,1 Mon.
♂	pT1N0MXG3 (TCC/SCC)	Nephroureterektomie	PROG	4,7 Mon.

* Patient am Leben zum Follow-Up-Zeitpunkt, † Tod nicht tumorassoziiert

Um die Rolle des kurativen radikalchirurgischen Therapieansatzes bei organbegrenzten plattenepithelialen Tumoren der ableitenden Harnwege zu veranschaulichen, fasst Tabelle 21 (S.52) die Überlebensziffern derjenigen Patienten zusammen, welche ein Tumorstadium pT2 ohne Lymphknotenbeteiligung oder Fernmetastasierung aufzuweisen hatten.

Tabelle 21

Lokalisation	♀/♂	TNM	Therapie	Verlauf	Überleben (Monate)
<u>Harnblase</u>					
	♀	pT2bN0M0G2	Zystektomie	PROG	10,5
	♂	pT2 N0M0G3	Zystektomie	CR	75,2
	♀	pT2aN0M0G2	Zystektomie	CR	14,8 *
	♀	pT1N0M0G3	Zystektomie	CR / Rezidiv	68,3
<u>Nierenbecken</u>					
	♂	pT2N0MXG3	Nephroureterektomie u. Blasenteilresektion- Radiochemotherapie + Ausräumung Fossa obturatoria bei Lokalrezidiv	CR	164 *
	♂	pT1N0MXG3 (TCC/SCC)	Nephroureterektomie	PROG	4,7

* Patient lebt zum Follow-Up-Zeitpunkt

Es zeigt sich, dass die radikalchirurgische Intervention beim SCC der Harnblase in 3 von 4 Fällen zu einer kompletten Remission der Erkrankung führen konnte, wobei eine Patientin an einem pulmonalen Spätrezidiv verstarb.

Die Prognose der Patienten erscheint günstig, im Vergleich zu tieferer Tumorinfiltration.

3.4 TUMORREZIDIVE

Tumorrezidive wurden bei 17 der 53 (32%) Patienten beobachtet. Dabei wurden 12 (71%) Lokalrezidive, 1 Skelettbefall, 1 Lokalrezidiv mit simultaner hepatischer Filiarisierung und drei pulmonale Tumorrezidive beobachtet.

Tabelle 22 zeigt, dass die Rezidivhäufigkeit bei Harnblasentumoren geringer ist als bei im Nierenbecken lokalisierten Tumoren.

Tabelle 22: Verteilung der Rezidive nach Lokalisation und Histologie

	Harnblase	Nierenbecken
SCC	7/31 (23%)	4/9 (44%)
SCC/TCC	4/9 (44%)	2/2 (100%)
Alle	11/42 (26%)	6/11 (55%)

Lediglich ein Patient mit reinem Plattenepithelkarzinom konnte nach Auftreten eines Lokalrezidivs nach Nephroureterektomie und Blasenteilresektion kuriert werden und lebt bis zum Follow-Up-Zeitpunkt in kompletter Remission.

Dieser Patient wies ein postoperatives Tumorstadium pT2pN0MXG3 auf. Die Therapie des Lokalrezidivs bestand in einer Ausräumung der Fossa obturatoria und anschließender Radiochemotherapie mit 1 Zyklus Carboplatin, 5-FU und Leukovorin.

Alle übrigen Patienten mit klinisch diagnostizierten Tumorrezidiven verstarben tumorassoziiert.

Zu beachten ist weiterhin, dass bei einem Patienten ein primäres „Doppelkarzinom“, also zwei isoliert von einander auftretende Harnblasentumoren unterschiedlicher Histologie auftraten. In diesem Fall ein TCC pT3a, G3 und ein SCC pT3, G3. Da die Tumorrezidive des Patienten histologisch Urothelkarzinomen entsprachen, wurde der entsprechende Datensatz nicht mit in die Berechnung der Rezidivquoten einbezogen.

Die Time to Recurrence (TTR) betrug bei den Betroffenen im Mittel 6,55 und im Median 5,3 Monate. Dabei lag die TTR bei Nierenbeckentumoren mit 4,38 Monaten im Median niedriger als bei Harnblasentumoren (6,38 Monate).

3.5 ADJUVANTE THERAPIE

Um den Einsatz und den Effekt adjuvanter Therapiemaßnahmen nochmals gebündelt zu betrachten, sind diejenigen Patienten, welche im Therapieverlauf mit Chemotherapie, Strahlentherapie oder beidem behandelt wurden, in Tabelle 23 (S.55) aufgelistet.

Es handelt sich ausschließlich um adjuvante Therapieformen, welche zur Behandlung eines primären Plattenepithelkarzinoms oder plattenepithelial differenzierten Urothelkarzinoms der ableitenden Harnwege, bzw. eines derart differenzierten Tumorrezidivs bei den Patienten eingesetzt wurden.

Ausgenommen sind hier somit solche Patienten, welche etwa zur Therapie einer onkologischen Vor- oder Zweiterkrankung eine Form adjuvanter Therapie erhielten. In 4 der 7 Fälle wurde die Strahlen- und oder Chemotherapie tatsächlich adjuvant zur Behandlung des Primärtumors eingesetzt, in den verbleibenden Fällen zur Rezidivtherapie.

Wie die Darstellung in Tabelle 23 zeigt, erzielte man mittels adjuvanter Chemotherapie und Radiochemotherapie auch bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren ein therapeutisches Ansprechen bis hin zur kompletten Remission. Dieses ist bei den beiden Patienten, welche eine alleinige adjuvante Strahlentherapie erhielten nicht zu beobachten.

Tabelle 23

TNM	OP	Adjuvante Therapie	Rezidiv j/n	TTR	Verlauf	TTD
<u>Harnblase</u>						
pT3N2MXG2	Zystektomie	Radiochemotherapie <i>bei Lokalrezidiv</i> (3 Zyklen Cisplatin, 40Gy)	J	5,2	PROG	8,6
pT4N0M0G3	Zystektomie	Adjuvante Chemotherapie (2 Zyklen MVEC)	N	-	CR	66†
pT4N0M0G3-4 (TCC/SCC)	Zystektomie + Nephroureterektomie	Adjuvante Chemotherapie (3 Zyklen MC)	J	18,75	PROG	19,9
pT4NXM0G3-4 (TCC/SCC)	Zystektomie + Nephroureterektomie	Adjuvante Radiotherapie	J	8,5	PROG	9,65
<u>Nierenbecken</u>						
pT3N0M0G3	Nephrektomie	Adjuvante Radiotherapie 40Gy / Radiatio 30Gy <i>bei Lokalrezidiv</i>	J	5,3	PROG	7,4
pT2N0M0G3	Nephroureterektomie+ Blasenteilresektion	Carboplatin, 5-FU, Leukovorin + 50Gy <i>bei Lokalrezidiv</i>	J	9,6	CR	164*
pT3N0MXG3	Nephroureterektomie	Adjuvante Radiochemotherapie 5 Zyklen 5-FU + Mitomycin + 45Gy	N	-	CR	87*

* Patient am Leben zum Follow-Up-Zeitpunkt, † Tod nicht tumorassoziiert

3.6 KOMORBIDITÄT

Besonderes Augenmerk fiel bei der Durchsicht der Patientenakten auf bestehende onkologische Komorbiditäten und vorangegangene Krebserkrankungen, besonders oberflächliche Urothelkarzinome.

So traten z.B. bei 7 der 42 Harnblasenkarzinompatienten (5 reine SCC, 2 SCC/TCC) in der Vorgeschichte rezidivierende Urothelkarzinome auf, dies entspricht einer Quote von 17%.

Weiterhin bestand bei 8 Patienten (20%) mit reinem Plattenepithelkarzinom, vor- oder während der Therapie des Plattenepithelkarzinoms der ableitenden Harnwege, eine onkologische Zweiterkrankung. Tabelle 24 stellt diese Komorbiditäten dar.

Bei den vorliegenden plattenepithelialen Tumoren anderer Lokalisation wurde eine metastatische Absiedlung in die Harnwege, bzw. von einem primären Harnwegstumor ausgehend, vom Pathologen ausgeschlossen, beziehungsweise als unwahrscheinlich bezeichnet.

Tabelle 24

TNM	Lok N/B	Onkologische Komorbidität	Zeitliche Relation zum Auftreten des SCC ableitender Harnwege
pT3bN2MXG2	B	Zungengrundkarzinom	vor (>3 Jahre)
pT2N0M0G3	B	Plattenepithelkarzinom des Penis	vor (>3 Jahre)
pT3aN0M0G3	B	Plattenepithelkarzinom der Stimmlippe	nach (>4 Jahre)
pT3NXMXG2	B	Zervixkarzinom, Collumkarzinom	vor (>20 Jahre, >4 Jahre)
pT3NXMXG3	N	Bronchialkarzinom	vor (>1 Jahr)
pT3N0M0G2	N	Bronchialkarzinom	Parallel
pT3bN0MXG3	B	Inzidentielles Prostatakarzinom	Parallel
pT3N0M0G3	B	Inzidentielles Prostatakarzinom	Parallel

4. DISKUSSION

Die Inzidenz und Mortalität an Harnblasenkarzinomen hat in den vergangenen drei Jahrzehnten deutlich zugenommen. Ähnliches ist auch bei den seltener auftretenden Nierenbecken- und Harnleitertumoren zu beobachten [Robert-Koch-Institut 1999].

Dass der Anstieg der Mortalität geringer ausgeprägt ist, als die Zunahme der Neuerkrankungen, ist unter anderem auf die verbesserte Früherkennung und therapeutische Möglichkeiten, auch bei fortgeschrittenem Krankheitsstadium zurückzuführen.

In der westlichen Welt sind etwa 95% der Tumoren der ableitenden Harnwege Urothelkarzinome [Kantor, Harte et al. 1988; Griffiths 1999; Hautmann 2001]. Die Möglichkeiten, den natürlichen Verlauf und die Prognose der seltenen nicht-Urothelkarzinome zu beschreiben und deren Therapie zu validieren sind bei geringen Fallzahlen eingeschränkt.

Das aufgrund seiner Häufigkeit in Endemiegebieten besser beschriebene Bilharziose-assoziierte Plattenepithelkarzinom stellt eine Erkrankung mit zwar identischem histopathologischen Auftreten, jedoch eigenständigen klinischen und prognostischen Parametern dar und ist daher vom nicht-Schistosoma-assoziierten Plattenepithelkarzinom getrennt zu betrachten.

Die Häufigkeit des nicht-Schistosoma-SCC der Harnblase wird zwischen 2-7% angegeben [Tannenbaum, Carson et al. 1983; Serretta, Pomara et al. 2000; Hautmann 2001; Dahm und Gschwend 2003; Shokeir 2004; El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

In der Marburger Patientenpopulation an operierten Harnblasenkarzinomen liegt die Häufigkeit des Plattenepithelkarzinoms der Harnblase bei 2% innerhalb des 15-jährigen Nachbeobachtungszeitraumes.

Für die Tumorlokalisation im Nierenbecken liegt der Anteil an Plattenepithelkarzinomen in unserer Studie bei 6,9%.

Für alle, im Gesamtkollektiv aufgetretenen Karzinome, unabhängig vom histologischen Gewebetyp, zeigt sich bei der statistischen Auswertung aller Nierenbeckentumoren eine, mit 68%, deutliche Prädominanz von Tumorstadien größer pT1, während nur rund ein Viertel der im Beobachtungszeitraum aufgetretenen Harnblasentumoren (26,8%) ein T-Stadium größer- oder gleich

pT2 aufwiesen. Bezüglich der Harnblasenneoplasien entspricht der prozentuale Anteil an muskelinvasiven Tumorstadien damit den Literaturangaben [Griffiths 1999; Vogeli 2005]. Der deutlich geringere Anteil an oberflächlichen Tumoren des oberen Harntraktes könnte mit der verzögerten Diagnose dieser Karzinome aufgrund ihrer erschwerten diagnostischen Zugängigkeit verbunden sein.

Ein primäres Plattenepithelkarzinom trat in unserem Patientengut, mit einem medianen Erkrankungsalter von 70,1 Jahren und einem Häufigkeitsgipfel innerhalb des siebten Lebensjahrzehnts auf. Dies deckt sich mit Resultaten bisheriger Erhebungen [Johnson, Schoenwald et al. 1976; Rundle, Hart et al. 1982].

Die Auswertung bezüglich des Geschlechterverhältnisses von 1,9:1 spricht für eine deutliche männliche Prädominanz der Erkrankung, eine Beobachtung, die sich auch in der Literatur wieder findet [Shokeir 2004; El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005]. Allerdings beschreiben Costello et al. bei 18 Patienten mit SCC der Harnblase ein geschlechtsunabhängiges Auftreten [Costello, Tiptaft et al. 1984]. Das Plattenepithelkarzinom der ableitenden Harnwege gilt als Erkrankung, welche mit einer schlechten Prognose einhergeht. Dies ist auch auf die Tatsache zurückzuführen, dass oberflächliche, nicht muskelinvasive Formen des SCC praktisch nicht auftreten. Sämtliche Patienten unseres Kollektivs wiesen mindestens ein muskelinvasives Tumorstadium, \geq pT2 auf. Lediglich 12 Fälle von pT1-SCC der Harnblase sind in der Literatur erwähnt [El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005]. Für Urothelkarzinome mit Plattenepitheldifferenzierung wurden hinsichtlich der ermittelten klinischen und histologischen Variablen ähnliche Resultate, wie beim reinen Plattenepithelkarzinom beobachtet.

Eine enge Verwandtschaft der Entitäten erscheint sehr wahrscheinlich.

Das Vorkommen von auf die Lamina propria begrenzten Tumoren pT1 stellt einen auffälligen Unterschied zu den reinen Plattenepithelkarzinomen dar. Papillär exophytische Tumoren der ableitenden Harnwege wurden jedoch auch bei den urothelial-plattenepithelialen Mischtumoren nicht beobachtet.

Bei den muskelinvasiven Tumoren der Harnblase stellte das Stadium pT3, mit 50% das am häufigsten beobachtete Tumorstadium dar.

PT2 und pT4-Läsionen traten in jeweils 17- bzw. 21% der Fälle auf.

Bezüglich der Tendenz zu muskelinfiltrierendem Wachstum konnte bei Plattenepithelkarzinomen kein Unterschied zwischen der Primärtumorlokalisation in der Harnblase und im Nierenbecken festgestellt werden.

Zusammengefasst waren 38% der Tumoren gut oder mäßig differenziert, 60% hingegen schlecht differenzierte Tumoren (G3). Auch bezüglich dieses Parameters besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Lokalisationen.

Positive Lymphnoten wurden beim Harnblasenkarzinom in 26% der Fälle beobachtet. Eine Lymphknotenmetastasierung wurde bei Nierenbeckentumoren nicht festgestellt.

Nur in 2 von 11 Fällen wurden die Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit einem Tumorstadium kleiner pT3 beobachtet. Dies unterstützt die These, dass positive N-Stadien überwiegend bei fortgeschrittenem, infiltrativem Tumorwachstum auftreten.

Die Tatsache, dass nur bei 3 Patienten unseres Kollektivs zum Diagnosezeitpunkt eine Fernmetastasierung stattgefunden hatte, beschreibt ein weiteres typisches klinikopathologisches Merkmal des Plattenepithelkarzinoms, welches die Wichtigkeit der regionalen Tumorkontrolle unterstreicht.

Die Überlebenszeitanalyse spiegelt die schlechte Prognose der Plattenepithelkarzinome wider. Die tumorspezifische Fünfjahresüberlebensrate bei Harnblasenkarzinomen liegt bei 46% (S. Abbildung 7, S.44).

Die beobachtete Fünfjahresgesamtüberlebensrate beträgt 26% (Tabelle 15, S.45)

Aufgeteilt nach Tumorstadien ergibt sich eine Prognoseverbesserung für geringe Eindringtiefe und lokale Ausbreitung.

Die 5-JÜR für pT2-Tumoren beträgt 50%. Die 5-JÜR für pT3-Tumoren und pT4-Tumoren liegen bei 30% und 11%.

Ein Tumorstadium pT2N0M0 erscheint als prognostisch günstig bei zeitnahe, radikalchirurgischen Eingriffen mittels Zystektomie. Bei 3 von 4 Patienten mit diesem TNM-Stadium konnte durch ein derartiges operatives Vorgehen eine komplette Remission erzielt werden.

Muskelinvasive Urothelkarzinome scheinen trotz allem im Vergleich zu SCC, mit bis zu 76% Fünfjahresüberleben bei pT2-Tumoren, prognostisch günstiger zu sein [Rübben 2001]. Frohneberg berichtet sogar von einer 5-JÜR von 89% bei Tumoren in diesem Stadium [Frohneberg 2007].

PT3- und pT4-Plattenepithelkarzinome sind hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit mit entsprechend klassifizierten Urothelkarzinomen vergleichbar.

Rübben beschreibt eine 5-JÜR von 26-36% bei pT3-Urothelkarzinomen und zwischen 6 und 24% im Stadium pT4, welche den 30% bzw. 11% der beobachteten Harnblasenkarzinome gegenüberstehen [Rübben 2001].

Bei der Aus- und Bewertung der Literaturquellen zum Überleben nach Plattenepithelkarzinomen der Harnblase, ist bei einigen Autoren besonders auf die angewandte Therapie hinzuweisen.

So erzielten Richie et al. 1978 durch alleinige radikale Zystektomie und Lymphadenektomie ein Fünfjahresüberleben von 48% in ihrem Krankengut [Richie, Waisman et al. 1976].

In unserem Patientengut wurde für die Zystektomie-Patientengruppe eine 5-JÜR von 36% ermittelt, ein therapeutisches Ergebnis, vergleichbar dem oben dargestellten, ergibt sich somit nicht.

Swanson et al. weisen bei ihrer 25 Patienten umfassenden Analyse auf die Möglichkeit des präoperativen Tumor-Downstaging durch Strahlentherapie hin.

Ein Downstaging gelang hier bei 40% der Plattenepithelkarzinom-Patienten vor Zystektomie.

Keiner der Therapie-Responder entwickelte ein Lokalrezidiv, die resultierende Fünfjahresüberlebensrate für das Gesamtkollektiv betrug immerhin 50% [Swanson, Liles et al. 1990].

Johnson beobachtete eine 5-JÜR von 34% in einer Gruppe von Patienten, welche mit Strahlentherapie und radikaler Zystektomie therapiert wurden, demgegenüber stehen 10,5% für das Gesamtkollektiv [Johnson, Schoenwald et al. 1976].

Eine Metaanalyse von 5 klinischen Studien zur Therapie des muskelinvasiven Urothelkarzinomes mit präoperativer Strahlentherapie ergab kein signifikant besseres Patientenoutcome [Huncharek et al. 1998].

Ghoneim et al. konnten in einer randomisierten Studie für T3 und T4-Plattenepithelkarzinome einen signifikanten Überlebensvorteil bei präoperativer Bestrahlung erzielen [Ghoneim, Ashamallah et al. 1985]. Da sich das Patientengut nur aus Bilharziose-assoziierten Plattenepithelkarzinomen rekrutierte, ist eine Übertragung auf das nicht-Schistosoma-Plattenepithelkarzinom schwierig.

Eine präoperative Radiotherapie als adjuvante Therapiemaßnahme wurde bei keinem der Patienten unseres Kollektivs durchgeführt. Es dürfte schwierig sein, den therapeutischen Nutzen der präoperativen Radiatio beim nicht-Schistosoma-assoziierten Plattenepithelkarzinom der Harnblase auf Basis kontrollierter, prospektiver Studien zu evaluieren. Dies ist zum einen in geringen Patientenzahlen, andererseits in den zunehmenden Möglichkeiten zur adjuvanten Radiochemotherapie, auch für SCC-Patienten begründet.

Die oben beschriebenen, klinischen Daten weisen jedoch auf einen möglichen Vorteil, womöglich durch eine verbesserte lokale Kontrolle des Krankheitsgeschehens, hin.

Alleinige radikale Strahlentherapie und Blasenteilresektion wurden in der Vergangenheit als Therapieoptionen erwogen [Utz et al. 1973; Rundle, Hart et al. 1982], stellen heute aber keine adäquate Behandlungsform mehr dar.

In der Gruppe der Harnblasenkarzinompatienten unseres Patientenguts wurde nur bei drei Patienten eine adjuvante Therapieform angewandt.

Hierbei wurde bei einem Patienten eine adjuvante Strahlentherapie, bei den beiden verbleibenden Patienten eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt.

Der radikalen Zystektomie folgte bei einem Patienten eine Chemotherapie mit zwei Zyklen MVEC.

Bei diesem Patienten (pT4a, G3) konnte eine komplette Remission beobachtet werden, zum Follow-Up-Zeitpunkt betrug das Überleben 66 Monate. Tumorpathologisch interessant ist bei diesem Patienten das Vorliegen eines, der SCC-Diagnose 4 Monate vorangegangenen exophytisch wachsenden Urothelkarzinoms G2, welches transurethral reseziert wurde. Ein weiterer Patient im Stadium pT4NXM0G3 wurde zunächst chirurgisch mittels Zystektomie und Nephroureterektomie behandelt und anschließend einer Chemotherapie mit 3 Zyklen MC zugeführt.

Hier war keine vollständige Remission zu beobachten, der Patient verstarb nach 19,9 Monaten. Das Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs war mit 18,75 Monaten länger als bei Patienten ohne adjuvante Chemotherapie, wie Tabelle 23 auf Seite 55 belegt.

Die adjuvante Strahlentherapie führte bei einem Patienten mit TCC/SCC-Mischdifferenzierung im Stadium pT3NXM0G3 zu einem Überleben von 9,65 Monaten, gleichbedeutend mit der niedrigsten erzielten TTD der adjuvant behandelten Patienten mit Harnblasenkarzinom (Tab. 24, S. 56).

Das Plattenepithelkarzinom wird allgemein häufig als Chemotherapie-refraktär bezeichnet [Sternberg, Yagoda et al. 1985; Logothetis, Johnson et al. 1988; Shokeir 2004; El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005].

Es existieren jedoch ebenfalls einige Einzelfallberichte und retrospektive Analysen in der Literatur, die eine erfolgreiche Therapie mit adjuvanter Chemotherapie oder multidisziplinären Behandlungsstrategien darstellen [Patterson et al. 1988; Okamoto et al. 1991; Serretta, Pomara et al. 2000; Matsumoto et al. 2001; Inui et al. 2002; Hayashi et al. 2004].

Neben 5-FU plus Mitomycin C und Strahlentherapie konnten sich Cisplatin-basierte Therapieregimes wie MVAC und CMB bewähren.

So konnten Patterson et al. durch die Kombination von neoadjuvanter 5-FU und Mitomycin C und zusätzlicher externer Strahlentherapie 3 von 5 Patienten mit invasivem SCC kurieren [Patterson, Ray et al. 1988].

Hayashi et al. beschreiben die Möglichkeit einer Cisplatin basierten Chemotherapie plus Strahlentherapie, besonders für T3- oder tiefer infiltrierende Tumoren.

Die 4 der 18 Patienten in ihrer Serie, welchen dieses Therapieregime verabreicht wurde, überlebten mindestens 2 Jahre [Hayashi, Asano et al. 2004]. Serretta et al. führten eine retrospektive Analyse an 19 Fällen mit muskelinvasiven Plattenepithelkarzinomen durch [Serretta, Pomara et al. 2000]. 4 Patienten (3pT3a, 1pT4a), welche sich einem neoadjuvanten MVAC Regime unterzogen, zeigten kein objektives Ansprechen auf diese Maßnahme.

3 Patienten wurden adjuvant mit MVAC bzw. CMB behandelt. Unter den 6 Überlebenden ihrer Studienpopulation finden sich 4 Patienten wieder, welche eine adjuvante (n=2) oder neoadjuvante (n=2) Chemotherapie erhielten [Serretta, Pomara et al. 2000].

Das Ansprechen auf die Chemotherapie im oben beschriebenen Fall mit lokal fortgeschrittenem Krankheitsstadium stellt ein weiteres Beispiel für die Möglichkeit und den Erfolg dieser Form adjuvanter Therapieintervention dar.

Ein radiochemotherapeutisches Therapieregime wurde in unserem Kollektiv an Harnblasenkarzinompatienten lediglich nach Auftreten eines Rezidivs, in Form von 3 Zyklen Cisplatin und 40Gy-Strahlenapplikation durchgeführt. Der Patient verstarb 3,5 Monate nach Diagnose des Rezidivs im Progress.

Inwiefern die Tumorphathogenese, mit einem Urothelkarzinom als mögliche Vorläuferläsion, Einfluss auf die Chemosensitivität des Plattenepithelkarzinomes hat, stellt eine wichtige Frage dar. Die Beobachtung, dass Urothelkarzinome Plattenepithelkarzinomen vorausgehen, könnte die Hypothese bestärken, dass sich ein Plattenepithelkarzinom auf Grundlage eines sich squamös differenzierenden TCC entwickeln kann. Ebenfalls wird die plattenepitheliale Metaplasie des Urothels, welche im verhornenden Zustand als Leukoplakie imponiert, als prämaligener Affekt des Plattenepithelkarzinoms genannt [Khan, Thornhill et al. 2002].

Die vorliegende Arbeit zeigt auf, dass hinsichtlich der Prognose und Differenzierung von konventionellen Urothelkarzinomen, Urothelkarzinomen mit plattenepithelialer Differenzierung und reinen Plattenepithelkarzinomen der ableitenden Harnwege entscheidende Unterschiede existieren.

Tabelle 10 (S.39) und Abbildung 7 (S.44) illustrieren die, verglichen mit reinen Urothelkarzinomen, schlechte Prognose und höhere Tendenz zu invasivem Wachstum.

Billis et al. beschreiben das Vorliegen von Plattenepithel- und/oder glandulärer Differenzierung als Marker für Invasivität und aggressiveres Tumorwachstum [Billis, Schenka et al. 2001].

Das ausschließliche Vorliegen von infiltrativen Tumorstadien pT1 und pT2 bei mischdifferenzierten Tumoren, war, in ihrer an transurethralen Resektaten durchgeführten Studie, statistisch signifikant.

Martin et al. beschreiben den Unterschied zwischen reinen und plattenepithelartig differenzierten Urothelkarzinomen auf Basis ihrer jeweiligen Ansprechraten auf Strahlentherapie. Während bei reinen TCC eine Ansprechrates von 90% beobachtet wurde, kam es bei 78% der Urothelkarzinome mit Plattenepitheldifferenzierung zu einem Therapieversagen [Martin et al. 1989].

Logothetis et al. beschreiben ein ähnliches Phänomen bei Durchführung eines Cisplatin-basierten Chemotherapieregimes für Patienten mit nicht-resektablen urothelialen Tumoren. In dieser 97 Patienten umfassenden Serie zeigten Patienten mit konventionellen Urothelkarzinomen ein besseres ansprechen auf die Therapie, als diejenigen mit mischdifferenzierten Harnblasentumoren [Logothetis et al. 1989].

Die Histogenese des Plattenepithelkarzinoms der ableitenden Harnwege kann derzeit nicht als geklärt betrachtet werden.

Eine weitere molekularbiologische und genetische Aufarbeitung des Tumors könnte nicht nur das Verständnis der Karzinogenese, sondern auch die Therapie mit molekularbiologischen Angriffspunkten, wie z.B. Wachstumsfaktor-Rezeptor-Antikörpern, verbessern.

Mit dem in der Einleitung beschriebenen Nachweis von EGFR-Expression in Plattenepithelkarzinomen wäre theoretisch auch die Möglichkeit einer Therapie mit Imatinib (Gleevec®) oder monoklonaler EGFR-Antikörper, wie Iressa® gegeben.

Die retrospektive Analyse der 11 Patienten mit Tumoren des oberen Harntraktes ergibt ein Überleben von 18% nach 24 Monaten. Nativ et al. beobachteten bei einem 44 Personen umfassenden Patientengut eine 2-JÜR von 22%, was die ungünstige Prognose der Plattenepithelkarzinome bestätigt [Nativ, Reiman et al. 1991]. Mit einem medianen Überleben von 7,25 Monaten ist das Überleben bei Plattenepithelkarzinomen des Nierenbeckens somit schlechter als bei Harnblasenkarzinomen dieses histologischen Typs.

Gründe für diese Beobachtungen mögen in der verzögerten Diagnosestellung durch das verspätete Auftreten von Frühsymptomen, der, eine Fernmetastasierung begünstigenden Durchblutungssituation der Niere oder auch der, im Rahmen von Nephroureterektomien vergleichsweise selteneren Durchführung einer Lymphadenektomie liegen, welche beim Harnblasenkarzinom auch bei negativen Lymphknoten zu einer Prognoseverbesserung führt.

Bei der Bewertung der Behandlungsstrategien fällt auf, dass bei keinem Patienten durch alleiniges operatives Vorgehen mittels Nephroureterektomie, eine komplette Remission erzielt werden konnte.

Ein Therapieerfolg konnte bei einem Patienten mit pT3N0MXG3 durch eine Nephroureterektomie plus adjuvanter Radiochemotherapie mit 5 Zyklen 5-FU, Mitomycin C und 50Gy externer Strahlentherapie erzielt werden.

Der Patient ist mit einem Follow-Up von über 7 Jahren ohne Tumornachweis am Leben.

Das verwendete Schema entspricht dem, von Patterson et al. beim SCC der Harnblase als wirksam beschriebenen „Nigro-Regimen“, wobei die Applikation in oben genannter Publikation neoadjuvant erfolgte.

5-FU wird hier in einer Dosis von 1000mg/m² (Tag 1-4), gefolgt von Mitomycin C in einer Dosierung von 10mg/m² an den Tagen 1 und 29 verabreicht. Zudem erfolgt eine externe Bestrahlung mit 45Gy in 2,5Gy Einzeldosen [Patterson, Ray et al. 1988].

Bei einem weiteren Patienten konnte eine komplette Remission erzielt werden, nachdem ein Lokalrezidiv aufgetreten war.

Nach einer primären Nephroureterektomie, wurde das auftretende Lokalrezidiv operativ revidiert und systemisch mit einem Zyklus Carboplatin, 5-FU, Leukovorin + 50GyHD Strahlenapplikation behandelt.

Interessanterweise konnte auch bei einem dritten Patienten im Stadium pT3N0M0G2 eine komplette Remission beobachtet werden, welcher bei Vorliegen einer beckenplastischen Verschmelzungsnierne lediglich (hemi-)nephrektomiert wurde. Analog zum plattenepithelialen Harnblasenkarzinom, konnte eine adjuvante Strahlentherapie beim Nierenbeckenkarzinom keinen therapeutischen Nutzen erzielen. Ein Patient im Stadium pT3N0M0G3, welcher sowohl postoperativ, als auch bei Nachweis eines Lokalrezidivs mit 40Gy, bzw. 30Gy extern bestrahlt wurde, überlebte lediglich 7,4 Monate.

Abschließend kann für Plattenepithelkarzinome der ableitenden Harnwege festgestellt werden, dass ein adjuvantes chemotherapeutisches, oder radiochemotherapeutisches Therapieregime bei allen so behandelten (4/4) Patienten einen Überlebensvorteil erbrachte. Bei alleiniger adjuvanter Strahlentherapie konnte kein prognostischer Vorteil erzielt werden.

Ein Patient konnte nach Diagnose eines Lokalrezidivs durch Radiochemotherapie kuriert werden, während ein zweiter Patient mit Lokalrezidiv kein Ansprechen auf eine Radiochemotherapie zeigte. Trotz der kleinen Fallzahl lässt sich hieraus ableiten, dass ähnlich der Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms, Cisplatin-basierte Chemo- und Radiochemotherapie-Ansätze erfolgreich sein können.

Die Tatsache, dass insgesamt nur eine kleine Anzahl unseres Patientenguts mit adjuvanten Therapieformen behandelt wurde, spiegelt das Dilemma beim Plattenepithelkarzinom wider. Einerseits fehlt eine wissenschaftliche Validierung der Therapie, andererseits weist eine Vielzahl der Patienten einen gesundheitlichen Allgemeinzustand auf, welcher eine systemische Therapieintervention mit toxischen Chemotherapeutika nicht zulässt.

Das hohe Erkrankungsalter, die Auswirkungen einer radikalchirurgischen Resektion des oft spät diagnostizierten, lokal invasiven Tumors, sowie das Bestehen, z.B. onkologischer Komorbiditäten, zeichnen für therapeutische Einschränkungen verantwortlich.

Dass alleine 8 Patienten unseres Patientengutes eine onkologische Zweiterkrankung vor, während, oder nach Auftreten des

Plattenepithelkarzinoms der Harnwege aufzuweisen hatten, könnte auf eine genetische Disposition für das Auftreten maligner Entartung, bei diesen Individuen hinweisen. Da einige der onkologisch komorbiden Patienten bereits vor der Diagnose des Harnblasentumors ein andernorts lokalisiertes, primäres Plattenepithelkarzinom aufwiesen, ist hier sicherlich auch die Möglichkeit einer Metastasierung in die Harnblase gegeben (siehe Tabelle 24, S.56).

Eine Reihe von chemotherapeutischen Schemata wurde in unserem selektierten Patientengut angewandt. Komplette Remissionen konnten hier sowohl mit MVEC, Carboplatin/5-FU/Leukovorin und dem bereits zuvor genannten „Nigro-Regimen“ erzielt werden.

Keiner der Patienten unserer Studie erhielt eine Gemcitabine basierte Chemotherapie. Insbesondere hinsichtlich der hohen Rate an Komorbidität und dem fortgeschrittenen Patientenalter erscheint die Anwendung beim Plattenepithelkarzinom der Harnblase erstrebenswert. Berichte über die Anwendung und Wirksamkeit beim Plattenepithelkarzinom stehen jedoch aus.

Die Analyse der histopathologischen Tumorklassifikation konnte aufzeigen, dass niedriges Tumorstadium mit einer verbesserten Prognose einhergeht.

Eine vergleichende Überlebenszeitanalyse von Patienten mit niedrigem (<G3) und hohem (G3, G3-4) Tumorgading bei plattenepithelialen Harnblasenkarzinomen, zeigte keinen prognostischen Unterschied.

Das Überleben korreliert in unserer Studienpopulation demnach nicht mit dem Tumorgrad. Das Pathologie-Grading ist somit bei Vorliegen eines Plattenepithelkarzinoms der Harnblase schlecht verwertbar. Der histologische Nachweis des Plattenepithelkarzinoms selbst und die Infiltrationstiefe/systemische Ausbreitung des Tumors, gemäß der TNM-Klassifikation sollten daher als vorrangige Differenzierungsmerkmale des Karzinoms betrachtet werden und als entscheidende Parameter in der Therapieauswahl dienen.

Abbildung 9 (S.48) und die mediane Überlebensrate von 7,7 Monaten illustrieren die Prognoseverschlechterung bei Vorliegen eines positiven Lymphknoten-Status. Das Einjahresüberleben bei positiven Lymphknoten beträgt 27%, keiner der Patienten überlebte 24 Monate.

Das Auftreten von Fernmetastasen ist im beobachteten Patientengut an reinen Plattenepithelkarzinomen der Harnblase mit nur 3 von 42 (7,1%) Patienten ebenso niedrig, wie z.B. in den von Swanson et al. und Tannenbaum et al. publizierten Arbeiten (8-10%) [Tannenbaum, Carson et al. 1983; Swanson, Liles et al. 1990].

Aus dem Kurvenverlauf der erstellten Kaplan-Meier-Kurven dieser Arbeit, sowie aus den in Tabelle 15 zusammengefassten Überlebensraten in Abhängigkeit vom Tumorstadium, lässt sich herleiten, dass Patienten, welche 24 Monate überlebt haben, als geheilt betrachtet werden können. Dies wird insbesondere auch durch die nach 24 überlebten Monaten konstanten tumorspezifischen Überlebensraten verdeutlicht.

Insgesamt konnten bei 17 Patienten aus beiden Lokalisations-Untergruppen Tumorrezidive klinisch gesichert werden, was einer Quote von 32% entspricht. Lokalrezidive traten hierbei in 12 Fällen (71%), und damit am häufigsten auf. Bei reinen Urothelkarzinomen beobachtet man Lokalrezidive und extrapelvine Rezidivmanifestationen etwa im Verhältnis 50:50 [Wishnow und Dmochowski 1988].

Der mediane Wert bis zum Auftreten eines Lokalrezidivs betrug in unserem Patientengut 5,3 Monate. Nierenbeckenkarzinomrezidive traten dabei median zwei Monate eher auf als Rezidive der Harnblase.

Mit dem Auftreten eines Lokalrezidivs verschlechtert sich die Prognose der Patienten immens. Nur ein einziger Patient mit postoperativem Tumorstadium pT2 zeigte eine Remission. Die Prognose der verbleibenden Patienten ist als infaust zu bezeichnen.

Es wird nochmals ersichtlich wie wichtig die lokale, radikalchirurgische Kontrolle des Krankheitsgeschehens ist.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem seltenen Plattenepithelkarzinom der ableitenden Harnwege.

Das Marburger Krankengut am reinen Plattenepithelkarzinom im Zeitraum vom 30.5.1989 – 30.09.2004 wurde retrospektiv analysiert. 1573 Patienten mit malignen Harnblasentumoren und 130 Patienten mit Nierenbeckentumoren wurden ausgewertet, dabei fanden sich 40 reine Plattenepithelkarzinome der ableitenden Harnwege. Weiterhin wurde ein Follow-Up für 13 Patienten mit Harnblasenkarzinomen erhoben, welche ein Urothelkarzinom mit plattenepithelialer Differenzierung aufzuweisen hatten. Der Anteil an Plattenepithelkarzinomen am Gesamtkollektiv betrug für Harnblasentumoren 2% und 7% für Nierenbeckentumoren.

Es bestand ein Erkrankungsverhältnis von Männern zu Frauen von 1,9:1.

Die Aufarbeitung der UICC-Tumorstadien zeigte eine deutliche Tendenz zu tief infiltrierenden Tumorstadien, mit deutlichem Überwiegen der Stadiums pT3 (>50%).

In 60% der Fälle wiesen die Tumoren eine G3- Differenzierung auf. Es fanden sich keine gut differenzierten Tumoren.

Positive Lymphknoten und Fernmetastasen wurden bei 11 Harnblasenkarzinompatienten (26%) festgestellt.

Die Überlebenszeitanalyse für das Patientengut an Harnblasenkarzinomen ergab eine Gesamt-5-JÜR von 26%, bei einem medianen Überleben von 11,13 Monaten. Die 5-Jahresüberlebensrate für das tumorspezifische Überleben lag mit 46% deutlich darüber.

Nach alleiniger radikalchirurgischer Therapie erreichte man eine 5-JÜR von 36% und ein medianes Überleben von 15,46 Monaten.

Insbesondere bei pT2 N0- Tumoren erwies sich die radikale Zystektomie als therapeutisch sinnvoll. Patienten mit diesem Tumorstadium konnten in 3 von 4 Fällen durch eine radikalchirurgische Therapie geheilt werden.

T-Stadium und Lymphknotenstatus konnten als Parameter mit Einfluss auf die Prognose der Patienten identifiziert werden.

Das Tumorgading scheint die Überlebenswahrscheinlichkeit nicht wesentlich zu beeinflussen. Die Tumorlokalisation im Nierenbecken erwies sich durch das mediane Überleben von 7,25 Monaten und die tumorspezifische 5-JÜR von 30% als prognostisch ungünstig, im Vergleich zum plattenepithelialen Harnblasenkarzinom.

Im Vergleich zum muskelinvasiven Urothelkarzinom besteht ein prognostischer Unterschied zum SCC und dem plattenepithelartig differenzierten Urothelkarzinom vor allem bei pT2-Tumorstadien.

Bei den durchgeführten Therapieformen überwiegt bei beiden Tumorlokalisationen die Radikalchirurgie. Adjuvante Therapiemaßnahmen wurden nur vereinzelt durchgeführt. Die Patientenselektion für derartige Therapieinterventionen ist häufig durch Allgemeinzustand und Komorbidität eingeschränkt.

Im beobachteten Patientenkollektiv profitierten Patienten von einer adjuvanten, multidisziplinären Therapie mit Strahlentherapie und/oder systemischer Chemotherapie.

Die vollständige operative Tumorentfernung stellt die Grundlage der Therapie des Plattenepithelkarzinoms dar. Es gibt jedoch Grund zur Annahme, dass die von vielen Autoren beschriebene Chemoresistenz nicht in jedem Fall zutrifft und radiochemotherapeutische Therapieregimes, analog zum Urothelkarzinom, zu einer Tumorremission beitragen können. Kontrollierte, klinische Studien zur Therapievalidierung erscheinen aufgrund der geringen Fallzahlen selbst mit multiinstitutionellen Anstrengungen schwierig. Die Auswertung unserer retrospektiven Analysen zeigt, dass das Plattenepithelkarzinom des Harntrakts, im Vergleich zum Urothelkarzinom eine deutlich schlechtere Prognose aufweist. Da die Prognose der Erkrankung vor allem von der lokalen Tumorausdehnung abhängt, ist eine frühe Diagnosestellung mit radikalchirurgischer Therapie entscheidend. Analog zum Urothelkarzinom könnten adjuvante chemo- und radiotherapeutische Ansätze den Therapieerfolg unterstützen.

6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

- **SCC** – squamous cell carcinoma, Plattenepithelkarzinom
- **SCC-A** – squamous cell carcinoma antigen
- **TCC** – transitional cell carcinoma, Übergangsepithelkarzinom, Urothelkarzinom
- **SMC** – small cell carcinoma, kleinzelliges Karzinom
- **BOO** – bladder outlet obstruction, Blasenausflussstörung
- **SCI** – spinal cord injury – Rückenmarksverletzung
- **HPV** – humanes Papillomavirus
- **BCG** – Bacille Calmette-Guerin
- **EGF** – epidermal growth factor, epidermaler Wachstumsfaktor
- **EGFR** – epidermal growth factor receptor
- **TGF- α** – transforming growth factor α
- **UP** – Uroplakin
- **NSE** – neuronen spezifische Enolase
- **Cis** – carcinoma in situ
- **TUR** – transurethrale Resektion
- **TURB** – transurethrale Blasenresektion
- **PDD** – Photodynamische Diagnostik
- **5-JÜR** – Fünfjahresüberlebensrate
- **5-ALA** – 5-Aminolävulinsäure
- **5-FU** – 5-Fluorouracil
- **EAU** – European Association of Urologists
- **HDI** – Harnleiter-Darm-Implantation
- **MVAC** – Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin
- **MVEC** – Methotrexat, Vinblastin, Epirubicin, Cisplatin
- **CMV** – Cisplatin, Methotrexat, Vinblastin
- **GC** – Gemcitabine, Cisplatin
- **TTP** – time to progression
- **TTR** – time to recurrence
- **BPH** – benigne Prostatahyperplasie
- **CT** – Computertomographie

- **MRT** – Magnetresonanztomographie
- **Ho:YAG** – Holmium :YAG
- **Nd:YAG** – Neodym :YAG
- **HD** – Herddosis
- **CR** – komplette Remission
- **PROG** - Progress

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1, S.2: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität am Harnblasenkarzinom nach Saarländischem- und DDR-Krebsregister Aus: Robert-Koch-Institut, Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland. 1999.

Abbildung 2, S.13: Entstehungswege der Blasenepithel- und Tumordifferenzierung
nach [Wu, Osman et al. 1998]

Abbildung 3, S.14: histologischer Schnitt eines Plattenepithelkarzinoms der Harnblase

Abbildung 4, S.14: histologisches Schnittbild eines papillären Urothelkarzinoms der Harnblase

Abbildung 5, S.24: Tabellen zur Risikostratifizierung bei oberflächlichen Harnblasentumoren [Oosterlinck W 2006]

Abbildung 6, S.38: Altersverteilung bei Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom ableitender Harnwege

Abbildung 7, S.44: Gesamtüberleben und tumorspezifisches Überleben bei Tumorlokalisation in der Harnblase

Abbildung 8, S.47: Überlebenskurven, aufgeteilt nach histopathologischem Grading

Abbildung 9, S.48: Überlebenskurven bei Harnblasenkarzinomen, abhängig vom Lymphknotenstatus

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1, S.11: Risikofaktoren des Urothelkarzinoms und des Plattenepithelkarzinoms, nach [Griffiths 1999; Kalble 2001; Rübben 2001; Dahm und Gschwend 2003]

Tabelle 2, S.16: Die TNM-Klassifikation der Blasentumoren [Wittekind 2002]

Tabelle 3, S.16: Einteilung der Malignitätsgrade, histopathologisches Grading

Tabelle 4, S.17: WHO-Klassifikation der Harnblasenkarzinome von 2004 [Seitz, Zaak et al. 2005]

Tabelle 5, S.18: korrigierte Fünfjahresüberlebensraten von Patienten mit primären oberflächlichen Blasenkarzinomen in Abhängigkeit von Differenzierungsgrad und Infiltrationstiefe nach TUR [(Harnwegstumorregister) 1985]

Tabelle 6, S.19: Vergleich der Tumorstadien bei SCC mit- und ohne Schistosomaassoziation, zusammengefasst nach [El-Sebaie, Zaghloul et al. 2005]

Tabelle 7, S.20: Überlebenszeiten von Patienten mit reinem SCC der Harnblase (nicht-Schistosoma-assoziiert.) in der Literatur

Tabelle 8, S.32: TNM Klassifikation der Nierenbecken- und Harnleiterkarzinome [Wittekind 2002]

Tabelle 9, S.39: Altersverteilung bei Erstdiagnose SCC

Tabelle 10, S.39: Histopathologisches Tumorstaging, Verteilung nach Tumorlokalisation

Tabelle 11, S.40: Tumorgrading der plattenepithelialen Harnblasenkarzinome

Tabelle 12, S.41: Behandlungsmodalitäten beim primären Plattenepithelkarzinom der Harnblase

Tabelle 13, S.42: Behandlungsmodalitäten beim primären Plattenepithelkarzinom des Nierenbeckens

Tabelle 14, S.43: Überlebensziffern in Abhängigkeit der Todesursache

Tabelle 15, S.45: Überleben zusammengefasst und getrennt nach Histologie beim Harnblasenkarzinom

Tabelle 16, S.45: Überleben abhängig vom T-Stadium Behandlungsmodalitäten Harnblase

Tabelle 17, S.46: Therapie und Verlauf bei pT1-Harnblasenkarzinomen

Tabelle 18, S.49: Überleben in Abhängigkeit der Behandlungsmodalität

Tabelle 19, S.50: Überlebensziffern bei Primärtumoren des Nierenbeckens

Tabelle 20, S.51: Behandlungsmodalitäten und Prognose bei Nierenbeckentumoren

Tabelle 21, S.52: Überleben der Patienten im Stadium pT2pN0M0

Tabelle 22, S.53: Verteilung der Rezidive nach Tumorlokalisation und Histologie

Tabelle 23, S.55: Adjuvante Therapie bei plattenepithelialen Harnblasen und Nierenbeckentumoren

Tabelle 24, S.56: Onkologische Komorbiditäten

9. LITERATURVERZEICHNIS

- (Harnwegstumorregister), R. (1985). "Jahresbericht." Verh Dtsch Ges Urol **37**: 665.
- Abbas, F., F. Civantos, et al. (1995). "Small cell carcinoma of the bladder and prostate." Urology **46**(5): 617-30.
- Abrahams, N. A., C. Moran, et al. (2005). "Small cell carcinoma of the bladder: a contemporary clinicopathological study of 51 cases." Histopathology **46**(1): 57-63.
- Adamo, V., C. Magno, et al. (2005). "Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced or metastatic bladder cancer: long-term follow-up of a 3-week regimen." Oncology **69**(5): 391-8.
- Anderstrom, C., S. L. Johansson, et al. (1983). "Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic and prognostic study." Cancer **52**(7): 1273-80.
- Arai, T., T. Nakano, et al. (1991). "Second cancer after radiation therapy for cancer of the uterine cervix." Cancer **67**(2): 398-405.
- Awwad, H. K., M. Hegazy, et al. (1979). "Cell proliferation of carcinoma in Bilharzial bladder: an autoradiographic study." Cell Tissue Kinet **12**(5): 513-20.
- Badawi, A. F., M. H. Mostafa, et al. (1992). "Involvement of alkylating agents in schistosome-associated bladder cancer: the possible basic mechanisms of induction." Cancer Lett **63**(3): 171-88.
- Bejany, D. E., J. L. Lockhart, et al. (1987). "Malignant vesical tumors following spinal cord injury." J Urol **138**(6): 1390-2.
- Bessette, P. L., M. R. Abell, et al. (1974). "A clinicopathologic study of squamous cell carcinoma of the bladder." J Urol **112**(1): 66-7.
- Billis, A., A. A. Schenka, et al. (2001). "Squamous and/or glandular differentiation in urothelial carcinoma: prevalence and significance in transurethral resections of the bladder." Int Urol Nephrol **33**(4): 631-3.
- Birkeland, S. A., H. H. Storm, et al. (1995). "Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986." Int J Cancer **60**(2): 183-9.
- Blomjous, C. E., W. Vos, et al. (1989). "Small cell carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic, morphometric, immunohistochemical, and ultrastructural study of 18 cases." Cancer **64**(6): 1347-57.
- Boorjian, S., J. E. Cowan, et al. (2007). "Bladder cancer incidence and risk factors in men with prostate cancer: results from cancer of the prostate

- strategic urologic research endeavor." J Urol **177**(3): 883-7; discussion 887-8.
- Bosch, F. X., R. E. Leube, et al. (1988). "Expression of simple epithelial type cytokeratins in stratified epithelia as detected by immunolocalization and hybridization in situ." J Cell Biol **106**(5): 1635-48.
- Brenner, D. W., L. M. Yore, et al. (1989). "Squamous cell carcinoma of bladder after successful intravesical therapy with Bacillus Calmette-Guerin." Urology **34**(2): 93-5.
- Burnett, A. L., J. I. Epstein, et al. (1991). "Adenocarcinoma of urinary bladder: classification and management." Urology **37**(4): 315-21.
- Busby, J. E., G. A. Brown, et al. (2006). "Upper urinary tract tumors with nontransitional histology: a single-center experience." Urology **67**(3): 518-23.
- Celis, J. E., H. H. Rasmussen, et al. (1996). "Bladder squamous cell carcinomas express psoriasin and externalize it to the urine." J Urol **155**(6): 2105-12.
- Charbit, L., M. C. Gendreau, et al. (1991). "Tumors of the upper urinary tract: 10 years of experience." J Urol **146**(5): 1243-6.
- Choi, H., S. Lamb, et al. (1984). "Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder." Cancer **53**(9): 1985-90.
- Chrouser, K., B. Leibovich, et al. (2005). "Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer." J Urol **174**(1): 107-10; discussion 110-1.
- Corica, F. A., D. A. Husmann, et al. (1997). "Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long-term follow-up." Urology **50**(3): 427-31.
- Costello, A. J., R. C. Tiptaft, et al. (1984). "Squamous cell carcinoma of bladder." Urology **23**(3): 234-6.
- Cramer, S. F., M. Aikawa, et al. (1981). "Neurosecretory granules in small cell invasive carcinoma of the urinary bladder." Cancer **47**(4): 724-30.
- Dahm, P. and J. E. Gschwend (2003). "Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review." Eur Urol **44**(6): 672-81.
- Danesi, D. T., G. Arcangeli, et al. (2004). "Conservative treatment of invasive bladder carcinoma by transurethral resection, protracted intravenous infusion chemotherapy, and hyperfractionated radiotherapy: long term results." Cancer **101**(11): 2540-8.

- Eissa, S., H. S. Ali, et al. (2005). "HER2/neu expression in bladder cancer: relationship to cell cycle kinetics." Clin Biochem **38**(2): 142-8.
- El-Bolkainy, M. N., Ed. (1998). Cancer of urinary tract. Topographic pathology of cancer. Cairo University, National Cancer Institute, Egypt.
- el-Boulkany, M. N., M. A. Ghoneim, et al. (1972). "Carcinoma of the bilharzial bladder in Egypt. Clinical and pathological features." Br J Urol **44**(5): 561-70.
- el-Mekresh, M. M., M. A. el-Baz, et al. (1998). "Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report of 185 cases." Br J Urol **82**(2): 206-12.
- el-Sebai, I., M. Sherif, et al. (1974). "Verrucose squamous carcinoma of bladder." Urology **4**(4): 407-10.
- El-Sebaie, M., M. S. Zaghloul, et al. (2005). "Squamous cell carcinoma of the bilharzial and non-bilharzial urinary bladder: a review of etiological features, natural history, and management." Int J Clin Oncol **10**(1): 20-5.
- Elsebai, I. (1978). "Cancer of the bilharzial bladder." Urol Res **6**(4): 233-6.
- Fadl-Elmula, I., L. Gorunova, et al. (1998). "Chromosomal abnormalities in two bladder carcinomas with secondary squamous cell differentiation." Cancer Genet Cytogenet **102**(2): 125-30.
- Faysal, M. H. (1981). "Squamous cell carcinoma of the bladder." J Urol **126**(5): 598-9.
- Frohneberg, D. (2007). "Bladder cancer with muscle invasion." Deutsches Ärzteblatt **104** **13**: Seite A-868 / B-767 / C-738.
- Gaarenstroom, K. N., J. M. Bonfrer, et al. (1995). "Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer." Cancer **76**(5): 807-13.
- Gerharz, E. W., A. Mansson, et al. (2005). "Quality of life after cystectomy and urinary diversion: an evidence based analysis." J Urol **174**(5): 1729-36.
- Ghoneim, M. A., A. G. Ashamallah, et al. (1979). "Cystectomy for carcinoma of the bilharzial bladder: 138 cases 5 years later." Br J Urol **51**(6): 541-4.
- Ghoneim, M. A., A. K. Ashamallah, et al. (1985). "Randomized trial of cystectomy with or without preoperative radiotherapy for carcinoma of the bilharzial bladder." J Urol **134**(2): 266-8.
- Ghoneim, M. A. and H. K. Awaad (1980). "Results of treatment in carcinoma of the bilharzial bladder." J Urol **123**(6): 850-2.

- Ghoneim, M. A., M. M. el-Mekresh, et al. (1997). "Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: critical evaluation of the results in 1,026 cases." J Urol **158**(2): 393-9.
- Glas, A. S., D. Roos, et al. (2003). "Tumor markers in the diagnosis of primary bladder cancer. A systematic review." J Urol **169**(6): 1975-82.
- Griffiths, T. R. L. (1999). Transitional cell carcinoma of the bladder. Oxford, ISIS.
- Grignon, D. J., J. Y. Ro, et al. (1991). "Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases." Cancer **67**(8): 2165-72.
- Gwynn, E. S. and P. E. Clark (2006). "Bladder cancer." Curr Opin Oncol **18**(3): 277-83.
- Haitel, A., B. Posch, et al. (2001). "Bilharzial related, organ confined, muscle invasive bladder cancer: prognostic value of apoptosis markers, proliferation markers, p53, E-cadherin, epidermal growth factor receptor and c-erbB-2." J Urol **165**(5): 1481-7.
- Hauser, S. and U. E. Studer (2001). "[Therapy of carcinoma of the kidney pelvis]." Urologe A **40**(6): 452-5.
- Hautmann, R. (2001). Urologie. Berlin; Heidelberg; New York, Springer.
- Hayashi, N., K. Asano, et al. (2004). "[Invasive squamous cell carcinoma of the bladder: report of 18 cases and review of literature]." Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi **95**(5): 711-7.
- Helpap, B. (2002). "Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract." Cancer **95**(7): 1415-20.
- Henly, D. R., G. M. Farrow, et al. (1993). "Urachal cancer: role of conservative surgery." Urology **42**(6): 635-9.
- Holmang, S., G. Borghede, et al. (1995). "Primary small cell carcinoma of the bladder: a report of 25 cases." J Urol **153**(6): 1820-2.
- Huncharek, M., J. Muscat, et al. (1998). "Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis." Anticancer Res **18**(3B): 1931-4.
- Inui, M., K. Fujita, et al. (2002). "[A case of regionally metastatic pure squamous cell carcinoma of the urinary bladder successfully treated with radical chemoradiotherapy]." Hinyokika Kiyo **48**(1): 33-5.
- Johnson, D. E., M. B. Schoenwald, et al. (1976). "Squamous cell carcinoma of the bladder." J Urol **115**(5): 542-4.

- Johnson, G. B., M. Fraiman, et al. (2005). "Broadening experience with the retrograde endoscopic management of upper urinary tract urothelial malignancies." BJU Int **95 Suppl 2**: 110-3.
- Johnson, G. B. and M. Grasso (2005). "Ureteroscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma." Curr Opin Urol **15**(2): 89-93.
- Kalble, T. (2001). "[Etiopathology, risk factors, environmental influences and epidemiology of bladder cancer]." Urologe A **40**(6): 447-50.
- Kantor, A. F., P. Hartge, et al. (1988). "Epidemiological characteristics of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the bladder." Cancer Res **48**(13): 3853-5.
- Kaplan, E. and P. Meier (1958). "Non-parametric estimation from incomplete observations." J Am Stat Assoc **53**(457).
- Karpman, E., Z. Goldberg, et al. (2004). "Analysis of treatment for small cell cancer of the bladder and report of three cases." Urology **64**(3): 494-8.
- Keeley, F. X., Jr. and D. H. Bagley (1997). "Adjuvant mitomycin C following endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma." J Urol **158**(6): 2074-7.
- Keeley, F. X., Jr., M. Bibbo, et al. (1997). "Ureteroscopic treatment and surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma." J Urol **157**(5): 1560-5.
- Khafagy, M. M., M. N. el-Bolkainy, et al. (1972). "Carcinoma of the bilharzial urinary bladder. A study of the associated mucosal lesions in 86 cases." Cancer **30**(1): 150-9.
- Khan, M. S., J. A. Thornhill, et al. (2002). "Keratinising squamous metaplasia of the bladder: natural history and rationalization of management based on review of 54 years experience." Eur Urol **42**(5): 469-74.
- Kirkali, Z., T. Chan, et al. (2005). "Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis." Urology **66**(6 Suppl 1): 4-34.
- Konety, B. R. and R. D. Williams (2004). "Superficial transitional (Ta/T1/CIS) cell carcinoma of the bladder." BJU Int **94**(1): 18-21.
- Kruger, S., G. Weitsch, et al. (2002). "Overexpression of c-erbB-2 oncoprotein in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification, clinicopathological parameters and prognostic outcome." Int J Oncol **21**(5): 981-7.
- Locke, J. R., D. E. Hill, et al. (1985). "Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage." J Urol **133**(6): 1034-5.

- Lodde, M., S. Palermo, et al. (2005). "Four years experience in bladder preserving management for muscle invasive bladder cancer." Eur Urol **47**(6): 773-8; discussion 778-9.
- Logothetis, C. J., F. H. Dexeus, et al. (1989). "Cisplatin, cyclophosphamide and doxorubicin chemotherapy for unresectable urothelial tumors: the M.D. Anderson experience." J Urol **141**(1): 33-7.
- Logothetis, C. J., D. E. Johnson, et al. (1988). "Adjuvant cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy for bladder cancer: an update." J Clin Oncol **6**(10): 1590-6.
- Lopez-Abente, G., C. A. Gonzalez, et al. (1991). "Tobacco smoke inhalation pattern, tobacco type, and bladder cancer in Spain." Am J Epidemiol **134**(8): 830-9.
- Mameghan, H., R. Fisher, et al. (1995). "Analysis of failure following definitive radiotherapy for invasive transitional cell carcinoma of the bladder." Int J Radiat Oncol Biol Phys **31**(2): 247-54.
- Martin, J. E., B. J. Jenkins, et al. (1989). "Clinical importance of squamous metaplasia in invasive transitional cell carcinoma of the bladder." J Clin Pathol **42**(3): 250-3.
- Matsumoto, S., T. Nishioka, et al. (2001). "[A case of squamous cell carcinoma of the bladder that was successfully treated with multidisciplinary therapies]." Hinyokika Kiyo **47**(1): 43-6.
- Mazeman, E. (1976). "Tumours of the upper urinary tract calyces, renal pelvis and ureter." Eur Urol **2**(3): 120-6.
- McCredie, M., J. H. Stewart, et al. (1983). "Phenacetin-containing analgesics and cancer of the bladder or renal pelvis in women." Br J Urol **55**(2): 220-4.
- Millan-Rodriguez, F., G. Chechile-Toniolo, et al. (2000). "Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence." J Urol **164**(3 Pt 1): 680-4.
- Mokhtar, N. (1991). Cancer pathology registry 1985-1989. Cairo, National Cancer Institute, Department of Pathology, Al-Ahram Press.
- Moon, K., G. J. Stukenborg, et al. (2006). "Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer." Cancer **107**(5): 991-8.
- Moreira, J. M., P. Gromov, et al. (2004). "Expression of the tumor suppressor protein 14-3-3 sigma is down-regulated in invasive transitional cell carcinomas of the urinary bladder undergoing epithelial-to-mesenchymal transition." Mol Cell Proteomics **3**(4): 410-9.

- Mufti, G. R., J. R. Gove, et al. (1989). "Transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter." Br J Urol **63**(2): 135-40.
- Nativ, O., H. M. Reiman, et al. (1991). "Treatment of primary squamous cell carcinoma of the upper urinary tract." Cancer **68**(12): 2575-8.
- Navon, J. D., H. Soliman, et al. (1997). "Screening cystoscopy and survival of spinal cord injured patients with squamous cell cancer of the bladder." J Urol **157**(6): 2109-11.
- Nieuwenhuijzen, J. A., S. Horenblas, et al. (2004). "Salvage cystectomy after failure of interstitial radiotherapy and external beam radiotherapy for bladder cancer." BJU Int **94**(6): 793-7.
- Nieuwenhuijzen, J. A., F. Pos, et al. (2005). "Survival after bladder-preservation with brachytherapy versus radical cystectomy; a single institution experience." Eur Urol **48**(2): 239-45.
- O'Keane, J. C. (1988). "Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide." N Engl J Med **319**(13): 871.
- Okamoto, K., H. Okuno, et al. (1991). "[A case of squamous cell carcinoma of the urinary bladder effectively responsive to combination chemotherapy]." Hinyokika Kiyo **37**(9): 1045-8.
- Oosterlinck, W., E. Solsona, et al. (2004). "EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma." Eur Urol **46**(2): 147-54.
- Oosterlinck W, v. d. M. A., Sylvester R, Boehle A, Rintala E, Solsona Narvon E, Lobel B (2006). "Guidelines on TaT1 (Non-muscle invasive) Bladder Cancer." European Association of Urology.
- Ostergaard, M., H. H. Rasmussen, et al. (1997). "Proteome profiling of bladder squamous cell carcinomas: identification of markers that define their degree of differentiation." Cancer Res **57**(18): 4111-7.
- Ostergaard, M., H. Wolf, et al. (1999). "Psoriasin (S100A7): a putative urinary marker for the follow-up of patients with bladder squamous cell carcinomas." Electrophoresis **20**(2): 349-54.
- Pannek, J. (2002). "Transitional cell carcinoma in patients with spinal cord injury: a high risk malignancy?" Urology **59**(2): 240-4.
- Patterson, J. M., E. H. Ray, Jr., et al. (1988). "A new treatment for invasive squamous cell bladder cancer: the Nigro regimen: preoperative chemotherapy and radiation therapy." J Urol **140**(2): 379-80.
- Pattison, S., S. Choong, et al. (2001). "Squamous cell carcinoma of the bladder, intermittent self-catheterization and urinary tract infection--is there an association?" BJU Int **88**(4): 441.

- Pawinski, A., R. Sylvester, et al. (1996). "A combined analysis of EORTC/MRC randomized clinical trials for the prophylactic treatment of TaT1 bladder cancer. Eortc Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer." Acta Urol Belg **64**(2): 27.
- Pedersen-Bjergaard, J., J. Ersboll, et al. (1988). "Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma." N Engl J Med **318**(16): 1028-32.
- Porter, M. P., L. F. Voigt, et al. (2002). "Racial variation in the incidence of squamous cell carcinoma of the bladder in the United States." J Urol **168**(5): 1960-3.
- Pos, F., S. Horenblas, et al. (2005). "Organ preservation in invasive bladder cancer: brachytherapy, an alternative to cystectomy and combined modality treatment?" Int J Radiat Oncol Biol Phys **61**(3): 678-86.
- Poulsen, A. L., T. Horn, et al. (1998). "Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall." J Urol **160**(6 Pt 1): 2015-9; discussion 2020.
- Prout, G. R. and V. F. Marshall (1956). "The prognosis with untreated bladder tumors." Cancer **9**(3): 551-8.
- Quilty, P. M. and W. Duncan (1986). "Radiotherapy for squamous carcinoma of the urinary bladder." Int J Radiat Oncol Biol Phys **12**(6): 861-5.
- Rafla, M., A. S. Ibrahim, et al. (1989). "Evaluation of a model to predict recurrence after radical cystectomy in bilharzial bladder cancer patients." Br J Cancer **60**(6): 925-7.
- Rehn, L. (1895). "Blasengeschwülste bei Fuchsinarbeitern." Arch Klin Chir **50**: 588-600.
- Richie, J. P., J. Waisman, et al. (1976). "Squamous carcinoma of the bladder: treatment by radical cystectomy." J Urol **115**(6): 670-2.
- Robert-Koch-Institiut (1999). Entwicklung der Überlebensraten von Krebspatienten in Deutschland. **2006**.
- Roosen, J. U., U. Geertsen, et al. (1997). "Invasive, high grade transitional cell carcinoma of the bladder treated with transurethral resection. A survival analysis focusing on TUR as monotherapy." Scand J Urol Nephrol **31**(1): 39-42.
- Rosenberg, J. E., P. R. Carroll, et al. (2005). "Update on chemotherapy for advanced bladder cancer." J Urol **174**(1): 14-20.

- Rous, S. N. (1978). "Squamous cell carcinoma of the bladder." J Urol **120**(5): 561-2.
- Rübben, H. (2001). Uroonkologie. Berlin, Springer.
- Rundle, J. S., A. J. Hart, et al. (1982). "Squamous cell carcinoma of bladder. A review of 114 patients." Br J Urol **54**(5): 522-6.
- Sakkas, J. L. (1966). "Clinical pattern and treatment of squamous cell carcinoma of the bladder." Int Surg **45**(1): 71-6.
- Sandler, A. B. (2003). "Chemotherapy for small cell lung cancer." Semin Oncol **30**(1): 9-25.
- Schmahl, D., M. Habs, et al. (1984). "[Prevention of tumor formation in the bladder by sodium-2-mercaptoethane sulfonate (mesna). Experimental studies and clinical consequences]." Urologe A **23**(5): 291-6.
- Schroder, L. E., M. A. Weiss, et al. (1986). "Squamous cell carcinoma of bladder: an increased incidence in blacks." Urology **28**(4): 288-91.
- Seitz, M., D. Zaak, et al. (2005). "[Urinary bladder tumours. The new 2004 WHO classification]." Urologe A **44**(9): 1073-86.
- Serretta, V., G. Pomara, et al. (2000). "Pure squamous cell carcinoma of the bladder in western countries. Report on 19 consecutive cases." Eur Urol **37**(1): 85-9.
- Shokeir, A. A. (2004). "Squamous cell carcinoma of the bladder: pathology, diagnosis and treatment." BJU Int **93**(2): 216-20.
- Siefker-Radtke, A. O., J. Gee, et al. (2003). "Multimodality management of urachal carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience." J Urol **169**(4): 1295-8.
- Sivalingam, S., J. L. Probert, et al. (2005). "The role of repeat transurethral resection in the management of high-risk superficial transitional cell bladder cancer." BJU Int **96**(6): 759-62.
- Smeulders, N. and C. R. Woodhouse (2001). "Neoplasia in adult exstrophy patients." BJU Int **87**(7): 623-8.
- Stasik, M. J. (1988). "Carcinomas of the urinary bladder in a 4-chloro-o-toluidine cohort." Int Arch Occup Environ Health **60**(1): 21-4.
- Stein, J. P., G. Lieskovsky, et al. (2001). "Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients." J Clin Oncol **19**(3): 666-75.
- Sternberg, C. N., A. Yagoda, et al. (1985). "Preliminary results of M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for transitional cell carcinoma of the urothelium." J Urol **133**(3): 403-7.

- Sved, P., P. Gomez, et al. (2004). "Small cell carcinoma of the bladder." BJU Int **94**(1): 12-7.
- Swanson, D. A., A. Liles, et al. (1990). "Preoperative irradiation and radical cystectomy for stages T2 and T3 squamous cell carcinoma of the bladder." J Urol **143**(1): 37-40.
- Swellam, M., N. Abd-Elmaksoud, et al. (2004). "Incidence of Bcl-2 expression in bladder cancer: relation to schistosomiasis." Clin Biochem **37**(9): 798-802.
- Swellam, M., A. A. El-Aal, et al. (2004). "Deletions of p15 and p16 in schistosomal bladder cancer correlate with transforming growth factor-alpha expression." Clin Biochem **37**(12): 1098-104.
- Tannenbaum, S. I., C. C. Carson, 3rd, et al. (1983). "Squamous carcinoma of urinary bladder." Urology **22**(6): 597-9.
- Tapio, S. and B. Grosche (2006). "Arsenic in the aetiology of cancer." Mutat Res.
- Tawfik, E. R. and D. H. Bagley (1997). "Upper-tract transitional cell carcinoma." Urology **50**(3): 321-9.
- Torenbeek, R., R. A. Koot, et al. (1996). "Primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder." Histopathology **28**(1): 33-40.
- Trias, I., F. Algaba, et al. (2001). "Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases." Eur Urol **39**(1): 85-90.
- Tungekar, M. F. and J. Linehan (1998). "Patterns of expressions of transforming growth factor and epidermal growth factor receptor in squamous cell lesions of the urinary bladder." J Clin Pathol **51**(8): 583-7.
- Uemura, M., K. Nishimura, et al. (2004). "[Squamous cell carcinoma of the urinary bladder after intravesical bacillus Calmette-Guerin therapy for carcinoma in situ: a case report]." Hinyokika Kiyo **50**(11): 809-11.
- Utz, D. C. and G. M. Farrow (1980). "Management of carcinoma in situ of the bladder: the case for surgical management." Urol Clin North Am **7**(3): 533-41.
- Utz, D. C., S. E. Schmitz, et al. (1973). "A clinicopathological evaluation of partial cystectomy for carcinoma of the urinary bladder." Cancer **32**: 1075-1077.
- Uyama, T., S. Nakamura, et al. (1981). "Radiation-induced bladder carcinoma." Urology **18**(4): 355-8.

- Vakar-Lopez, F. and J. Abrams (2000). "Basaloid squamous cell carcinoma occurring in the urinary bladder." Arch Pathol Lab Med **124**(3): 455-9.
- Vogeli, T. A. (2005). "The management of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a critical assessment of contemporary concepts and future perspectives." BJU Int **96**(8): 1171-6.
- von der Maase, H., L. Sengelov, et al. (2005). "Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer." J Clin Oncol **23**(21): 4602-8.
- West, D. A., J. M. Cummings, et al. (1999). "Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury." Urology **53**(2): 292-7.
- Westenend, P. J., J. A. Stoop, et al. (2001). "Human papillomaviruses 6/11, 16/18 and 31/33/51 are not associated with squamous cell carcinoma of the urinary bladder." BJU Int **88**(3): 198-201.
- Wilson, T. G., T. R. Pritchett, et al. (1991). "Primary adenocarcinoma of bladder." Urology **38**(3): 223-6.
- Winkquist, E., T. S. Kirchner, et al. (2004). "Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis." J Urol **171**(2 Pt 1): 561-9.
- Wishnow, K. I. and R. Dmochowski (1988). "Pelvic recurrence after radical cystectomy without preoperative radiation." J Urol **140**(1): 42-3.
- Witjes, J. A. (2004). "Bladder carcinoma in situ in 2003: state of the art." Eur Urol **45**(2): 142-6.
- Wittekind, C. H. and H. J. Meyer (2002). International Union Against Cancer, TNM Klassifikation maligner Tumoren. Berlin, Springer-Verlag.
- Wu, R. L., I. Osman, et al. (1998). "Uroplakin II gene is expressed in transitional cell carcinoma but not in bilharzial bladder squamous cell carcinoma: alternative pathways of bladder epithelial differentiation and tumor formation." Cancer Res **58**(6): 1291-7.
- Yang, C. Y., H. F. Chiu, et al. (2005). "Bladder cancer mortality reduction after installation of a tap-water supply system in an arsenious-endemic area in southwestern Taiwan." Environ Res **98**(1): 127-32.
- Yano, H., H. Shiozaki, et al. (1991). "Immunohistologic detection of the epidermal growth factor receptor in human esophageal squamous cell carcinoma." Cancer **67**(1): 91-8.
- Yurdakul, T., M. C. Avunduk, et al. (2005). "Pure squamous cell carcinoma after intravesical BCG treatment. A case report." Urol Int **74**(3): 283-5.

- Zaghloul, M. S. (1996). "Distant metastasis from bilharzial bladder cancer." Cancer **77**(4): 743-9.
- Zaghloul, M. S., H. K. Awwad, et al. (1992). "Postoperative radiotherapy of carcinoma in bilharzial bladder: improved disease free survival through improving local control." Int J Radiat Oncol Biol Phys **23**(3): 511-7.
- zur Hausen, H. (1996). "Papillomavirus infections--a major cause of human cancers." Biochim Biophys Acta **1288**(2): F55-78.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Name: Steffen Rausch
Anschrift: Steinauer Str.48
36399 Freiensteinau
Geburtsdatum: 10.11.1980 in Lauterbach
Familienstand: ledig

SCHULAUSSBILDUNG

1986-1990 Grundschole – Windbergschole Freiensteinau
1990-1997 Gesamtschole Oberwaldschole Grebenhain, Gymnasialzweig
1997-2000 Abitur am Alexander von Humboldt Gymnasium, Lauterbach

ERSATZDIENST

08/2000 – 08/2001 Zivildienst Kreiskrankenhaus Eichhof Lauterbach, OP-Abteilung

STUDIUM

Ab WS 2001/2002 Humanmedizin, Philipps-Universität Marburg
08/2003 Physikum
12/2007 Staatsexamen

FAMULATUREN

03/2004 Famulatur Innere Medizin – KKH Eichhof Lauterbach, Chefarzt Dr. med. Wilhelm
09/2004 Famulatur Urologie – Klinikum Fulda, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Direktor Prof. Dr. med. Kälble
08/2005 Famulatur Chirurgie (ambulantes Praktikum) – Main-Kinzig-Kliniken Schlüchtern, Chefarzt Dr. med. Rutner
04/2006 Famulatur Urologie – Franziskus Hospital Bielefeld, Chefarzt der urolog. Klinik, Prof. Dr. med. von Knobloch

PRAKTISCHES JAHR

I. Tertial Innere Medizin	Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Innere Medizin (SP Gastroenterologie/Infektiologie, SP Nephrologie)
II. Tertial Chirurgie	Kreiskrankenhaus Frankenberg, Chirurgische Abteilung, Chefarzt Dr. Wagner
III. Tertial Urologie	Kantonsspital St.Gallen, Klinik für Urologie, Chefarzt Prof. Dr. Schmid

DISSERTATION

„Natürlicher Verlauf des Marburger Patientenguts an operierten Plattenepithelkarzinomen des Harntrakts“

Betreuer : Prof. Dr. med. von Knobloch

BERUFSTÄTIGKEIT

Seit 01.04.2008	Assistenzarzt Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Fulda gAG
-----------------	--

Freiensteinau, den 20.05.2008

(Steffen Rausch)

**MEINE AKADEMISCHEN LEHRER WAREN DIE NACHFOLGENDEN DAMEN UND HERREN IN
MARBURG:**

Aumüller, Basler, Baum, Barth, Bien, Berger, Bertallanfy, Cetin, Czyubayco, Daut, Feuser, Gerdes, Görg, Grimm, Gress, Gudermann, Hasilik, Hertl, Hofmann, Hoyer, Jungclas, Kann, Klose, Kohlmann, Kretschmer, Kroll, Kuhn, Lill, Lohoff, Löffler, Maier, Maisch, Max, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Oertel, Prinz, Remschmidt, Renz, Richter, Roeper, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schulz, Seitz, Siegel, Steiniger, Vogelmeier, von Knobloch, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Wilhelm, Wulf

DANKSAGUNG

Hiermit bedanke ich mich herzlich bei allen, die mich bei der Planung und Durchführung der vorgelegten Dissertation unterstützt und motiviert haben.

Herrn Prof. Dr. von Knobloch danke ich für die sehr gute, kontinuierliche und freundliche Betreuung während meiner Arbeit. Herrn Prof. Dr. Barth möchte ich für die Unterstützung bei der Patientenrecherche und der Anfertigung und Bereitstellung der histologischen Schnittbilder danken.

Meiner Familie und der Familie Röder, sowie Daniela, Christoph, Daniel und Jens möchte ich hiermit nochmals ausdrücklich für ihre vielgestaltige Hilfestellung und Motivationsarbeit während der Ausarbeitung dieser Dissertation danken.

EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG:

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Natürlicher Verlauf des Marburger Patientenguts an operierten Plattenepithelkarzinomen des Harntraktes“ aus dem Medizinischen Zentrum für operative Medizin, Klinik für Urologie und Kinderurologie der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Prof. Dr. R. Hofmann mit Unterstützung von Prof. Dr. von Knobloch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel verwendet habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Freiensteinau, den 20.05.2008